

Method of making an implantable containment apparatus for a therapeutical device

Publication number: JP10503964 (T)

Publication date: 1998-04-14

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:






- **international:** **A61F2/00; A61F2/02; A61K9/00; A61K9/52; A61L31/04; A61L31/14; A61M37/00; A61N5/10; A61F2/00; A61F2/02; A61K9/00; A61K9/52; A61L31/04; A61L31/14; A61M37/00; A61N5/10; (IPC1-7): A61K9/00; A61M37/00**

- **European:** **A61F2/00B; A61F2/02B; A61K9/00M5D; A61L31/14F; A61L31/14H; A61L31/04H**

Application number: JP19960500998T 19960603

Priority number(s): WO1996US08380 19960603; US19950482250 19950607

Also published as:

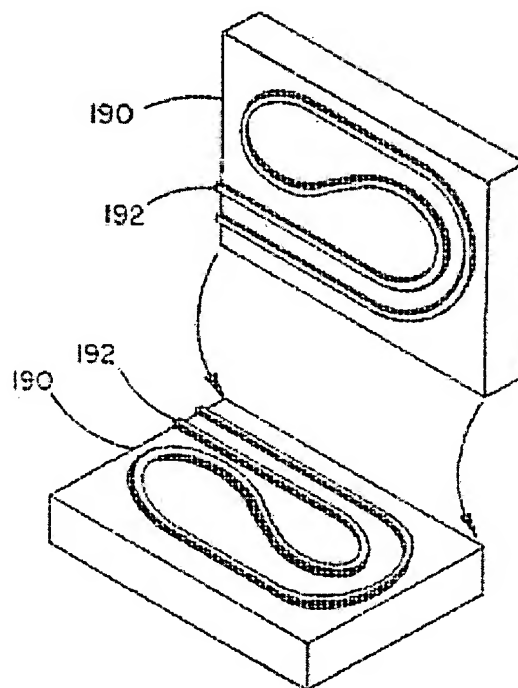
 US5913998 (A)
 US5843069 (A)
 WO9639993 (A1)
 NL1003300 (A1)
 NL1003300 (C2)

more >>

Abstract not available for JP 10503964 (T)

Abstract of corresponding document: **US 5913998 (A)**

This invention relates generally to an implantable containment apparatus made of selectively permeable material. In particular, the implantable containment apparatus is used to contain a therapeutical device, such as a drug delivery device, a cell encapsulation device, or a gene therapy device. A therapeutical device can be easily placed and replaced in an apparatus of the present invention without damaging tissues associated with the selectively permeable material of the apparatus.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平10-503964

(43)公表日 平成10年(1998)4月14日

(51)Int.Cl.⁹

識別記号

F I

A 6 1 M 37/00

A 6 1 M 37/00

A 6 1 K 9/00

A 6 1 K 9/00

G

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 59 頁)

(21)出願番号 特願平9-500998
(86) (22)出願日 平成8年(1996)6月3日
(85)翻訳文提出日 平成9年(1997)2月6日
(86)国際出願番号 PCT/US96/08380
(87)国際公開番号 WO96/39993
(87)国際公開日 平成8年(1996)12月19日
(31)優先権主張番号 08/482,250
(32)優先日 1995年6月7日
(33)優先権主張国 米国 (US)

(71)出願人 ゴア ハイブリッド テクノロジーズ, インコーポレイティド
アメリカ合衆国, アリゾナ 86003-3999, フラグスタッフ, ポスト オフィス ボックス 3999, ノース フォース ストリート 1505
(72)発明者 バトラー, マーク ディー,
アメリカ合衆国, アリゾナ 860004, フラグスタッフ, イースト スカイライン ドライブ 2242
(74)代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 治療用デバイスのための移植可能な閉じ込め装置並びにその中にそのデバイスを装填及び再装填する方法

(57)【要約】

本発明は、一般に、選択的透過性の材料から作られた移植可能な閉じ込め装置に関する、特に、本移植可能な閉じ込め装置は、治療用デバイス、例えば、薬剤送達デバイス、細胞封入デバイス、又は遺伝子治療デバイスを閉じ込めるために使用される。治療用デバイスは、本装置の選択的透過性材料と会合した組織に損傷を与えずに本発明の装置内に容易に入れられ、そして交換されることができる。

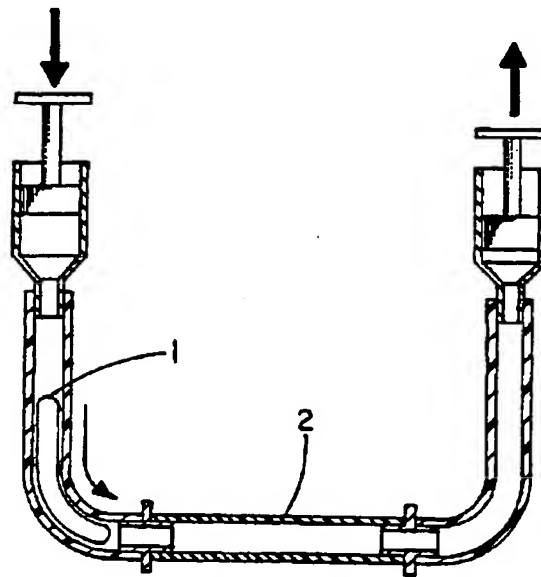


FIG. 15A

【特許請求の範囲】

1. チューブの形態の選択的透過性多孔質ポリマー材料を具備する治療用デバイスのための移植可能な閉じ込め装置であって、

そのチューブが、外部表面、実質的均一な直径の管腔空間を定める内部表面、及びそれを通して概して筒状の治療用デバイスがそのチューブの管腔空間内に挿入されることができるところのそのチューブの1端にある出入り手段を含んで成り；

一旦、治療用デバイスがそのチューブの管腔空間内に挿入されると、その治療用デバイスが、そのチューブ内に保持され；

約5,000,000MWまでの分子量をもつ生化学的及び治療用物質が、その中に閉じ込められた治療用デバイスの内容物と受容体の組織との間でそのチューブの厚みを横切って拡散し；

その治療用デバイスが、そのチューブの出入り手段を通してそのチューブから取り外されることができ；そして

そのチューブが、そのチューブの出入り手段を通して治療用デバイスを再充填されることができ、

ことを特徴とする移植可能な閉じ込め装置。

2. 請求項1に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、そのチューブの管腔空間内に保持される治療用デバイスが、好ましくは、この治療用デバイスの実質的に全長に沿ってそのチューブの内部表面と直接に接触することを特徴とする装置。

3. 請求項1に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、そのチューブが、そのチューブの各端において出入り手段をもつことを特徴とする装置。

4. 請求項1に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その選択的透過性多孔質ポリマー材料が、延伸ポリテトラフルオロエチレ

ン、延伸ポリプロピレン、延伸ポリエチレン、又は多孔質ポリフッ化ビニリデンから成る群の少なくとも1つのメンバーのいずれかの単独又は組合から選ばれることを特徴とする装置。

5. 請求項1に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その選択的透過性多孔質ポリマー材料が、約10ミクロン～約1000ミクロンの範囲にある厚さ及びフィブリル長により計測される約3ミクロンより大きな平均細孔サイズをもつ結節及びフィブリルから成る延伸ポリテトラフルオロエチレン材料から成る細胞透過性ゾーンとして役立つ第2層に付着された、本質的に結節を全くもたず、約1ミクロンの厚さ、及び細孔計測により計測される約0.05～約0.4ミクロンの範囲にある平均細孔サイズをもつ延伸ポリテトラフルオロエチレン材料から成る、細胞排除ゾーンとして役立つ第1層を含んで成るラミネートを具備することを特徴とする装置。

6. 請求項5に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、そのラミネートの第2層が、その細胞排除ゾーンまでであるがそれを通らない、延伸ポリテトラフルオロエチレン材料の細孔内での受容体からの血管組織の成長を許容するのに十分な多孔質であることを特徴とする装置。

7. 請求項6に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その血管組織が毛細血管組織であることを特徴とする装置。

8. 請求項1に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その治療用デバイスが細胞封入デバイスであることを特徴とする装置。

9. 請求項1に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その治療用デバイスが薬剤送達デバイスであることを特徴とする装置。

10. 請求項1に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その治療用デバイスが遺伝子治療デバイスであることを特徴とする装置。

11. 請求項6に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その移

植可能な閉じ込め装置が、細胞封入デバイスと共に、移植可能な医療用デバイスとして役立つことを特徴とする装置。

12. 請求項11に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その移植可能な医療用デバイスが人工臓器であることを特徴とする装置。

13. 請求項12に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その人工臓器が人工脾臓であることを特徴とする装置。

14. 請求項3に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、受容体内の単一の外科手術部位においてそのチューブが移植可能であり、かつ、治療用デバイスを充填及び再充填するために出入り可能であるように、保持手段により、そのチューブの両出入り手段が、互いに十分に接近して配置され、そして維持されることを特徴とする装置。

15. 放射状配置の中心に向けられた各チューブの出入り手段をもつ、放射状配置の平面材料に取り付けられた概して筒状形状の複数のチューブをもつ、請求項1に記載の移植可能な閉じ込め装置。

16. 請求項3に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、そのチューブの少なくとも一部が、複数の回旋の形状にされ、そしてそのチューブの形状を保持し、かつその出入り手段を接近して一緒に維持するための平面材料に取り付けられることを特徴とする装置。

17. 請求項1に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、互に概して平行に配向されて、平面材料に取り付けられた複数の概して筒状形状のチューブをもつことを特徴とする装置。

18. 請求項1に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その選択的透過性の多孔質ポリマー材料が、約1ミクロン～約1000ミクロンの厚さの範囲で延伸ポリテトラフルオロエチレン材料の内部表面に隣接し、そしてそれと連続するその延伸ポリテトラフルオロエチレン材料の内部に、ヒドロゲル材料層が含浸された延伸ポリテトラ

フルオロエチレン材料を含んで成り、そのヒドロゲル材料が、約5,000,000MWまでの分子量をもつ生化学的及び治療用物質に対する選択的透過性を残しながら、細胞排除ゾーンとして役立つことを特徴とする装置。

19. 請求項18に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、そのヒドロゲルが、 HYPAN® Structural Hydrogel、非繊維形成誘導性ア

ルギネート、アガロース、アルギン酸、カラギーナン、コラーゲン、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリ(2-ヒドロキシエチル・メタクリレート)、ポリ

(N-ビニル-2-ピロリドン)、又はゲラン・ガム (gellan gum) から成る群の少なくとも1のメンバーのいずれかの単独又は組合せから選ばれることを特徴とする装置。

20. 請求項18に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その延伸ポリテトラフルオロエチレン材料が、そのヒドロゲル細胞排除ゾーンまでであるがそれを通らないその延伸ポリテトラフルオロエチレン材料の細孔内での受容体からの血管組織の成長を許容するのに十分な多孔質をつことを特徴とする装置。

21. 請求項20に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その血管組織が毛細血管組織であることを特徴とする装置。

22. 請求項20に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その移植可能な閉じ込め装置が細胞封入デバイスと共に、移植可能な医療用デバイスとして役立つことを特徴とする装置。

23. 請求項22に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その移植可能な医療用デバイスが人工臓器であることを特徴とする装置。

24. 請求項23に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その人工臓器が人工脾臓であることを特徴とする装置。

25. 請求項18に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、受容体内の単一部位においてそのチューブが移植可能であり、かつ、治療

用デバイスを充填及び再充填するために出入り可能であるように、そのチューブの両出入り手段が、保持手段により互いに十分に接近して配置され、そして維持されることを特徴とする装置。

26. 請求項3に記載の移植可能な閉じ込め装置であって、その治療用デバイスが、液流によりそのチューブの管腔空間に挿入され、そしてそれから取り出されることを特徴とする装置。

【発明の詳細な説明】

治療用デバイスのための移植可能な閉じ込め装置並びにその中にそのデバイスを
装填及び再装填する方法

本発明の分野

本発明は、一般に、選択的透過性材料から作られた移植可能な閉じ込め装置(implantable containment apparatus)に関する。特に、本移植可能な閉じ込めの装置は、治療用デバイス、例えば、薬剤送達デバイス、細胞封入デバイス、又は遺伝子治療デバイスを閉じ込めるために使用される。治療用デバイスは、本装置の選択的透過性材料に会合する組織に損傷を与えずに、本発明の装置内に容易に入れられ、そして交換されることができる。

本発明の背景

さまざまな移植可能な治療用デバイス、例えば、薬剤送達、遺伝子治療、及び細胞封入(cell encapsulation)デバイスが長年にわたり開示されてきた。これらのデバイスのほとんどの共通の特徴は、そのデバイスの全部又は一部を構築するための選択的に透過性の、又は半透過性の膜の使用である。これらの膜は、所望の治療用製品に対して透過性でありながら、その特定のデバイス内にそれらの対応の治療用剤及び送達システムを含む。細胞封入デバイスのために、これらの膜は、生命維持物質及び細胞廃物に対しても透過性である。

受容体内に移植されるとき、これらの治療用デバイスのほとんどに対するその受容体による典型的な生物学的応答は、そのデバイスの周囲での繊維症カプセル(fibrotic capsule)の形成である。ほと

んどの薬剤送達及び遺伝子治療デバイスを用いて、これは、特にその治療用剤が短い半減期をもつとき、そのデバイスの性能を限定することができる。細胞封入デバイスについては、そのデバイスを包む繊維症カプセルは最もしばしば、その封入された細胞から、受容体の組織との栄養素及び廃物の生命維持交換を奪う。この結果は、通常、その封入された細胞に対し致死的である。さらに、治療用デバイスを包む繊維症カプセルは、通常、そのデバイスの外科的回収を困難にする。

特定の治療用デバイスが受容体内に移植されるとき、主に、その受容体の血管組織が刺激されてそのデバイスに直接又は、ほとんど直接的に接触して成長することができる。一方において、これは望ましいことである。なぜなら、そのデバイスの治療用製品が次に、そのデバイスに接触している血管組織を通じてその受容体の循環に直接的に送達されることができるからである。他方において、これは、望ましいことではない。なぜなら、一旦、受容体の血管組織がこれらの移植可能な治療用デバイスの中の1と接触して成長すると、そのデバイスの除去は、そのデバイスを露出し、そして除去するためにこれらの組織の外科的切開を必要とするからである。血管組織、特に毛細血管組織の外科的切開は、しばしば困難であり、そして痛みを伴う手術であることができる。繊維症カプセル内に包まれるか又は血管組織で囲まれるかどうかにかかわらず、これらの移植されたデバイスの回収の問題は、これらのデバイスのかなりの欠点である。

細胞封入デバイスについては、受容体内に上記デバイス全体を回収し、そして交換することに変えて、そのデバイス内に収納される細胞を回収し、そして変換することとなる。Fournier他に付与された米国特許第5,387,237号は、それを通して細胞が導入され、そし

て取り出されることができるそのデバイス内への少なくとも1の開口をもつ細胞封入デバイスの代表的な例である。細胞は、この内に、そして他の類似のデバイス内に、懸濁液又はスラリーとして導入され、そしてそれから取り出される。ほとんどの細胞封入デバイスは、その受容体の細胞、組織、又は臓器の特定の機能不全又は障害により引き起こされるその受容体における代謝欠陥を矯正することを意図されているので、その変換された細胞の源が、その受容体であることはめったにない。非自己細胞がこのタイプの細胞封入デバイス内で使用されるような状況においては、そのデバイスの装填、取り出し、又は再充填の間に、その外来細胞によりその受容体を汚染してしまうという問題が、さらに存在する。この問題に対する1の解決策は、1ユニットとしてデバイス内に設置され、取り出され、そして変換されることができる容器内にそれらの細胞を封入することであろう。

人工内分泌腺としての使用のための移植可能な透過選択性膜内に封入された回収可能な細胞封入エンベロープが、Loebに付与された米国特許第4,378,016号中に開示されている。このLoebのデバイスは、非透過性の中空ステム(hollow stem)と透過性の膜サック(membrane sack)から作られたハウジングを含む。その中空ステムは、体外セグメントを定める遠位端、その中央領域内の経皮セグメント、及び皮下セグメントを定める近位端をもつ。このサックは、ホルモン産生細胞を含むエンベロープを受容するように改作され、そしてその中空ステムの近位端に結合されたアクセス開口(access opening)をもつ。好ましい態様においては、この細胞含有エンベロープは、柔軟性のカラー(collar)の形態にある。この柔軟性のカラーは、そのサック内へのそのエンベロープの容易な設置及び変換を許容するように部分的に破壊されることができる。一旦、設置されると

、この柔軟性カラーは、そのエンベロープとそのサックの間のきちんとしたフィット(sung fit)をも提供する。そのサック部分内への細胞含有エンベロープの設置及び交換は、ピンセットその他により手を用いて行われる。そのサックからのエンベロープの回収は、そのエンベロープに付着されたガイドワイヤーを用いて助けられることができる。このLoebのデバイスの1の態様においては、このサックは、経皮的に移植された両端において開口をもつ。この態様においては、この細胞含有エンベロープは、そのデバイスの端のいずれかを通じて挿入又は除去されることができる。

このLoebのデバイスのハウジングは、そのステムの遠位端がその受容体から突き出て、そのステムの近位端がその腹壁に関して皮下に在り、そしてそのサック部分が腹膜液に取り囲まれた腹腔内に設置されるように、その膜壁を通してその受容体内に外科的に移植される。Loebに従えば、このサックは、バクテリアが患者に侵入することを防止しながら、ホルモン、栄養素、酸素、及び廃産物をそのサック内に又は外に流すことを許容する。このサック及びエンベロープは、栄養素及びホルモンに対し透過性であるが、ホルモン産生細胞及び免疫応答体に対して非透過性であると、Loebにより言われている。患者内へのそのデバイスの移植の間、その中に含まれる細胞は、その対応の自然腺の機能を取得し、必要なホル

モンの量を検知し、そして所望のホルモンの正しい量を産生すると言われる。

移植された細胞封入デバイス、特に、人工内分泌腺として意図されたものは、通常、そのデバイス内に封入された細胞とその受容体の組織の間の栄養素と廃産物の高い流速(rate of flux)を必要とする。血管構造と密接に、又は直接的に会合する細胞封入デバイスをもつことが、通常、このようなデバイスに栄養素及び廃産物の最高の流速を提供する。しかながら、Loebは、そのハウジングのサック

部分の血管形成の価値について教示していない。さらに、特に血管形成された体の部分内に移植されたLoebのデバイスについても何ら教示していない。

Brauker他は、そのデバイスと宿主の血管構造との密な会合を要求する細胞封入デバイスを米国特許第5,314,471号中に開示している。Brauker他に従えば、“慣用のインプラント・アセンブリー及び方法論は、通常、その意図された治療的有益性を提供するために十分に長くその移植された細胞を維持することができない。”。これらの移植されたデバイス内での細胞死は、移植後の最初の2週間の間それらの細胞に課された虚血に大部分帰されると、Brauker他により言われている。Brauker他は、“慣用のインプラント・アセンブリー及び方法論それ自体が、その宿主の血管構造がそばにないとき、その臨界的な虚血期間の間のその移植された細胞の進行中の生命過程を支援する生来の能力を欠くために、それらの細胞が死ぬ。”と結論付けている。長い期間に基づき移植された細胞を生存させ、そして機能させるために、その宿主は、そのデバイスと会合して新たな血管構造を成長させなければならないということを、Brauker他は述べている。Brauker他は、宿主は、移植された細胞封入デバイスに新たな血管構造物を自然には提供しないであろうということを述べている。Brauker他に従えば、その宿主は、その細胞封入デバイスの近くに新たな血管構造を成長させるために、そのインプラント・アセンブリー自体により刺激されなければならない。血管形成刺激は、そのBrauker他のデバイスの境界細胞に適用された血管形成因子により、又はそのデバイス内に封入された特定の細胞タイプにより、提供されることができる。しかしながら、Brauker他のデバイスと会合しての血管組織の成長は、宿主からのそのデバイスの除去を困難にするであろう。

その選択的に透過性のポリマー材料に会合する組織に損傷を与え又はそれを妨害せずに、治療用デバイス、例えば、薬剤送達、遺伝子治療、又は細胞封入デバイスが受容体内に設置され、そして交換されることを許容する、選択的透過性のポリマー材料から作られた移植可能な閉じ込め装置が、有用であろう。その近付の血管形成を誘導する血管形成因子を供給する必要なしに、血管構造物と密に会合するようになるこのような装置も、有用であろう。本発明の移植可能な閉じ込め装置内に治療用デバイスを容易に設置し、そして交換する方法も、さらに有用であろう。

本発明の要約

本発明は、治療用デバイス、例えば、薬剤送達デバイス、細胞封入デバイス、又は遺伝子治療デバイスのための移植可能な閉じ込め装置に向けられている。この装置は、主に、選択的透過性の材料から作られる。この選択的透過性の材料は、その装置内に閉じ込められた治療用デバイスと受容体の組織との間の、溶質の流れ、又は交換を、細胞がその材料を通して所望の点を超えて成長することを排除しながら、許容する。装置が受容体内に移植されるとき、その受容体からのさまざまな組織が、成長してその装置と会合する。血管組織が、成長して本発明の装置と会合する主要な組織であることが、好ましい。一旦、本発明の装置と会合した受容体組織の成長が生じると、治療用デバイスは、その装置の選択的透過性材料と会合した組織に損傷を与え又はそれを妨害せずに、その装置内に容易に設置され、そして交換されることができる。

これは、好ましくは、そのチューブが、外部表面、実質的に均一な直径の管腔空間を定める内部表面、並びに、そのチューブの管腔内にそれを通じてその治療用デバイスが挿入されることができる、

そのチューブの1端にある出入り手段、を含んで成る治療用デバイスのための移植可能な閉じ込め装置であって、一旦、治療用デバイスがそのチューブの管腔内に挿入されると、その治療用デバイスがそのチューブの出入り手段を通じてそのチューブから取り出されることができ、そしてそのチューブがそのチューブの出入り手段を通して治療用デバイスを再充填されるところの受容体の組織とその内

に閉じ込められたその治療用デバイスの内容物との間のそのチューブの厚みを横切って約5,000,000分子量までの分子量をもつ生化学的及び治療用物質が拡散するところのチューブ内に、その治療用デバイスが保持されるような装置を提供することにより、達成される。これらの装置は、そのチューブの各端に出入り手段をもつことができる。この態様においては、治療用デバイスは、そのチューブ内のいずれかの出入り手段を通じてそのチューブの管腔空間に挿入され、そして取り出されることができる。さらに、この態様においては、液体の流れは、そのチューブの両出入り手段を通じて確立されることができ、これは次に、そのチューブの管腔空間の中に及びそれから外に治療用デバイスを洗い流すために使用されることができる。

従って、本発明は、治療用デバイス、例えば、薬剤送達デバイス、遺伝子治療デバイス、又は細胞封入デバイスが、液流を用いてユニットとして本発明の閉じ込め装置内に、容易に挿入され、それから取り出され、そして交換されるような方法にも向けられる。本法は、治療用デバイスを、移植可能な閉じ込め装置に繰り返して充填し及びそれから取り除くことを含み、そして：

(a) 外部表面、実質的に均一な直径をもつ管腔空間を定める内部表面、及びそのチューブの管腔空間への出入りを許容するそのチューブの各端における出入り手段、をもつ選択的透過性のポリマー

材料から成るチューブの形態における移植可能な閉じ込め装置を提供し；

(b) そのチューブの管腔空間に出入りするために、その移植可能な閉じ込め装置の両出入り手段を開口し；

(c) その移植可能な閉じ込め装置チューブの管腔空間を通じて液流を確立し、そして維持する手段を提供し；

(d) その移植可能な閉じ込め装置のチューブの開口した出入り手段の中の1つに、段階(c)の液流手段を接続し；

(e) 段階(c)の液流手段を用いて、その移植可能な閉じ込め装置のチューブの管腔空間を通して液流を確立し；

(f) その液流中に治療用デバイスを乗せて；

(g) その液流を用いてその移植可能な閉じ込め装置の管腔空間内にその液流に乗せた治療用デバイスを送達し；

(h) その液流を中断し；

(i) その開口した出入り手段から段階(c)の液流手段を脱着し；

(j) その移植可能な閉じ込め装置の管腔空間内にその治療用デバイスを含む移植可能な閉じ込め装置の両出入り手段を閉じ；

(k) その治療用デバイスの周囲に、そしてその移植可能な閉じ込め装置の管腔空間を通じて液流を確立し、そして維持する手段を提供し；

(l) その移植可能な閉じ込め装置の両出入り手段を開口し；

(m) その移植可能な閉じ込め装置の開口した出入り手段の中の1つに、段階(k)の液流手段を接続し；

(n) その液流中にその治療用デバイスを乗せるために、その治療用デバイスの周囲に、そしてその移植可能な閉じ込め装置の管腔空間を通じて液流を確立して；

(o) 段階(n)の液流を用いてその移植可能な閉じ込め装置の管腔空間からその液流に乗せられた治療用デバイスを取り出し；そして

(p) 適宜、段階(c)～(o)を繰り返す、
を特徴とする。

本発明の他の特徴及び利点は、以下の明細書、図面、及び請求の範囲を参照する間に明らかになるであろう。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の微孔質ポリマー材料(1)の断面を図示する。図中、その材料の選択的透過性は、その材料の厚み横切る溶質(3)の2方向の流れを許容しながら、細胞(2)がその材料の多孔空間内に転移し又は成長することを排除している。

図2は、本発明の微孔質ポリマー材料(1)の断面を図示する。図中、その材料の選択的透過性は、その図中の細片の徐々に増加する密度により示されるようなその材料の厚みを横切って連続的に変化している。

図3は、本発明の微孔質ポリマー材料(1)の断面を図示する。図中、その材料の選択的透過性は、この図中の細片の急に増加する密度により示されるようなその材料の厚みを横切って急に变化している。

図4は、本発明の微孔質ポリマー材料(1)の断面を図示する。図中、その材料の選択的透過性は、微孔質ポリマー材料の追加の層(2)を伴って、その材料の厚みを横切って急に变化している。

図5は、本発明の微孔質ポリマー材料(1)の断面を図示する。図中、その材料(2)の選択的透過性は、ヒドロゲル材料(3)を伴ってその材料の厚みを横切って急に变化している。

図5Aは、本発明の微孔質ポリマー材料(1)の断面を図示する。図中、その材料(2)の選択的透過性は、微孔質材料の追加の層(3)とヒドロゲル材料のさらなる層(4)を伴ってその材料の厚みを横切って急に变化している。

図6は、その材料の外部表面(3)に始まり、そしてその材料の内部表面(5)に隣接して、そしてそれと連続する材料中の細胞排除ゾーン(4)にその材料の厚みを横切って連続する細胞透過性ゾーン(2)をもつ本発明の微孔質ポリマー材料(1)の断面を図示する。

図7は、その材料の外部表面(3)に始まり、そしてその材料の内部表面(5)に隣接し、そしてそれと連続するその材料中の細胞排除ゾーン(4)にその材料の厚みを横切って連続する細胞透過性ゾーン(2)をもつ本発明の微孔質ポリマー材料の断面であって、この細胞透過性ゾーン(2)が血管構造(6)により占有されているものを図示する。

図8は、本発明のチューブ状態様の断面図である。図中、接着剤(1)が、微孔質ポリマー材料(3)に出入り手段(2)を付着させるために使用されている。

図9Aは、そのチューブの1端に付着された出入り手段(4)をもつ、図7中に図示された微孔質ポリマー材料(3)を使用した一般に筒状形状の治療用デバイス(2)を閉じ込めるための本発明のチューブ状態様を図示する。

図9Bは、図9Aに図示した態様であるが、そのチューブの各端に出入り手段

をもつものを図示する。

図10は、図9 A中に示した態様であるが、微孔質ポリマー材料の層の代わりにヒドロゲル材料(3)により形成された細胞排除ゾーンをもつものを図示する。

図11は、さまざまなチューブのための単一の外科的出入りを提供するために、環状平面材料(2)に付着された放射状配置において整列された複数の筒状形状の閉じ込め装置をもつ本発明の態様を図示する。

図12は、さまざまなチューブの単一の外科的出入りを提供するために、その配置の外形に概して沿う平面材料(2)に付着された放射状配置内に整列された複数の筒状形状の閉じ込め装置(1)をもつ本発明の態様を図示する。

図13は、互いに概して平行に配置され、そして平面材料(2)に付着された複数の筒状形状の閉じ込め装置(1)をもつ本発明の態様を図示する。

図14は、そのチューブの両端に出入り手段(2)をもつ本発明のチューブ状の態様を図示する。図中、それらの出入り手段は、その装置が受容体内の単一部位に移植可能であり、そして出入り可能なように、保持手段(3)と共に互いに十分に接近して配置され、そして維持されている。

図15Aと15Bは、それぞれ、液流を用いて本発明のチューブ状装置内に治療用デバイスを入れ、そして取り出す方法を図示する。

図15Cは、本発明のチューブ状装置内に一般的な筒状治療用デバイスを入れるための一群のアセンブリーを図示する。図15C中に図示するアセンブリーは、出入り手段(2)、保持手段(3)、及び密閉手段(4)をもつ、本発明(1)の装置を含む。図15Cは、2つの液流手段(5と6)、並びに片側(以下、“ピン側”という。)上にピンをもつ空隙(8)を、そしてピンをもたないコネクターの他の側(以下、“非ピン側”という。)上に空隙(9)をもつコネクタ(7)であって、その装置内の治療用デバイスの設置、回収又は交換を容易にするその装置(1)の出入り手段(2)と対合

するように改作されているものの図をも含む。

図16は、複数の回旋(convolutions)に曲げられ、そして平面材料(2)により

形状保持された本発明のチューブ形態（１）を図示する。

図17は、一般的ならせん形状に曲げられ、そして平面材料（２）により形状を保持された本発明のチューブ形態（１）を図示する。

図18は、曲折(meandering)形状に曲げられ、そして平面材料（２）により形状を保持された本発明のチューブ形態（１）を図示する。

図19は、その型対の各部材の表面上から高められた隆起トラック（２）をもつ一對の型（１）を図示する。

本発明は、記載され又は図面中に図示されたような構築又は方法論の詳細に使用において限定されないと理解される。本発明は、他の態様をとることができ、そしてさまざまな方法で実行及び実施されることができる。

本発明の詳細な説明

本発明は、治療用デバイス、例えば、細胞封入デバイス、薬剤送達デバイス、又は遺伝子治療デバイスの閉じ込めのための移植可能な装置に向けられている。一旦、本装置内に設置されれば、その治療用デバイスの外部表面の透過性部分及びその装置の内部、又は管腔表面は、好ましくは、直接に接する。治療用デバイスを閉じ込めるとき、移植された装置は、そのデバイスの内容物と受容体の組織との間のチューブの厚みを横切っての生化学物質及び治療用剤の交換を許容する。本発明の重要な特徴は、その装置と会合する受容体の組織に損傷を与えずに、移植された装置内に上記のようなデバイスを容易に設置し、そして交換する能力である。

本発明の装置は、その装置が閉じ込めることを意図される治療用デバイスの形態に、少なくとも一部分、適合した形状において作られる。例えば、筒状の治療用デバイスを用いると、本発明の装置は、好ましくは、チューブ状形態である。本発明のために企図される他の形状は、非限定的に、皿、球、膨れた長円、筒、及び／又は不規則な幾何形状を含む。

本発明は、主に、選択的な篩分け特性をもつ細（多）孔質ポリマー材料から作られる。選択的な篩分け多孔質材料は、主にその大きさに基づきその材料を通しての、溶質、生化学物質、ウイルス、及び細胞、の通過を制御する。一般に、多

孔質ポリマー材料の平均孔サイズが増加するとき、だんだん大きな生化学及び生物学物存在が、その材料を通過することができるようになる。本発明においては、生物学的分子がその材料を通過することを許容しながら、その材料を通しての生物学的細胞の通過を防止することができる選択的な篩分け多孔質ポリマー材料が、好ましい。

本発明の装置の構築に好適な多孔質ポリマー材料は、非限定的に、延伸ポリテトラフルオロエチレン、延伸ポリプロピレン、延伸ポリエチレン、又は多孔質ポリフッ化ビニリデン、繊維又はヤーンの織り又は不織りコレクション、例えば、Science, vol. 246, pp 747-749中にW. French Andersonにより、又はProc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 86, pp 7928-7932(1989)中にThompson他により記載された“Angel Hair”、又は繊維状マトリックス、例えば、米国特許第5,387,237号中にFournier他により記載されたものを、単独又は組合せのいずれかにおいて、含む。延伸又は延伸膨脹された、ポリテトラフルオロエチレンが好ましい。延伸ポリテトラフルオロエチレンは、結節(nodes)及びフィブリルにより定められた中空の空間をもつ多孔質材料として特徴付けられる。延伸ポリテトラフルオロ

エチレンの製造方法は、各々を引用により本明細書中に取り込む米国特許第3,953,566号と同第4,187,390号中にGoreにより教示されている。

延伸ポリテトラフルオロエチレン又は類似のフィブリル化材料については、その多孔サイズは、その材料のフィブリル長及びその材料の厚みに関係する。多孔サイズは、細孔計測(porometry)、例えば、Coulter細孔計(Coulter Corp.)により提供されるものにより、計測されることができる。あるいは、フィブリル長は、引用により本明細書中に取り込む、Goreに付与された米国特許第4,482,516号中に記載されたように計測される。単一方向において延伸又は延伸膨脹されている多孔質延伸ポリテトラフルオロエチレンのフィブリル長は、その延伸方向においてフィブリルにより接続された結節の間の10回の計測値の平均として、本明細書中に定義される。10回の計測値は、以下のやり方で行われる。第1に、顕微鏡写真は、その顕微鏡写真の長さ内に少なくとも5つの連続するフィブリルを示すように、適切な倍率をもつ、そのサンプル表面の代表的な部分から作られる。2

つの平行線が、その写真を3つの等しい領域に分割するようにその顕微鏡写真の長さを横切って引かれ、これらの線は、延伸の方向において引かれ、そしてそのフィブリルの配向の方向に平行している。左から右まで計測して、フィブリル長の5つの計測値を、その写真の左端近くの線を分けるための第1結節に始まり、そしてその線を分ける連続結節に連続する、その写真の上部線に沿って行われる。5以上の計測値が、その写真の右手側上の線を分けるための第1節に始まり、右から左へ他の線に沿って行われる。この方法により得られた10の計測値を、その材料のフィブリル長を得るために平均する。

1 以上の方向において延伸されている多孔質延伸ポリテトラフル

オロエチレン材料については、そのフィブリル長は、その材料表面の代表的な顕微鏡写真を調べ、そしてそのフィブリルのさまざまな方向の配向を表すやり方で上記のようにフィブリル長を比較することにより、推定される。

より厚いフィブリル化材料は、一般に、多孔の一端をその多孔の他端に接続するより多くの曲がりくねった(tortuous)経路をもつ。結果として、より厚いフィブリル化材料は、それらの多孔により排除されようとする存在物より大きい多孔をもつことができるが、そのより厚い材料中のそれらの多孔の経路の増加した曲がりくねりのために、それらの多孔を通るその存在物の通過に対する抵抗性残るであろう。本発明においては、延伸されたポリテトラフルオロエチレン材料のフィブリル長及び厚みは、約5,000,000MWの分子量までの巨大分子に対して選択的に透過性でありながら、所望の点を超えるその材料の厚みを横ぎる細胞内成長に抵抗する多孔を形成するように選ばれる。

本発明における使用に好適ないくつかの選択的透過性の多孔質ポリマー材料については、その材料の分子量カットオフ、又は結節分け特性は、その材料の表面において始まる。結果として、特定の溶質及び／又は細胞は、片側から他の側までその材料の多孔質空間へ侵入及び通過しない。しかしながら、これは、その材料の外部表面の先に又はその上に細胞が成長することを妨害しない(図1参照)。1の態様においては、血管内皮細胞を含む受容体の組織は、本発明の外部表面に接触するように成長するが、これを貫通しない。これら血管内皮細胞は、併合

してその上に毛細血管を形成することができる。本発明のこのような毛細血管形成又は新血管形成は、受容体の組織と治療用デバイスの内容物との間の液体及び溶質の流れが強化されることを許容する。

他の選択的透過性の多孔質ポリマー材料は、その材料の厚みを横切って変化する選択的透過性をもつように構築又は修飾されることができる。細孔性ポリマー材料の透過性は、その材料の厚みを横切って連続的に変化し（図2参照）又は層状構造を形成するように、その材料の1の断面領域から他のものに急に变化することができる（図3参照）。

本発明の1の態様においては、多孔質ポリマー材料の透過性は、多孔質ポリマー材料の追加の層によりその厚みを横切って変化する（図4参照）。この多孔質材料の追加の層は、その材料の最初の層と同一の組成及び透過性をもつことができ、又はその追加の層は、異なる組成及び／又は透過性を有することができる。

他の態様においては、本発明における使用のための多孔質材料の選択的透過性は、ヒドロゲル材料で、その多孔質ポリマー材料の空の空間を含浸させることにより変化する。ヒドロゲル材料は、多孔質ポリマー材料の空の空間の実質的全ての中に又はその空の空間の一部だけの中に、含浸されることができる。例えば、多孔質ポリマー材料の内部表面に隣接する及び／又はそれに沿う材料内に連続バンドにおいてヒドロゲル材料でその多孔質ポリマー材料を含浸させることにより、その材料の選択的透過性は、その材料の外部断面領域からその材料の内部断面領域まで急に变化する（図5参照）。多孔質ポリマー材料中に含浸されたヒドロゲル材料の量及び組成は、本発明の装置を構築するために使用される特定の多孔質ポリマー材料、所定の適用のために必要な透過性の程度、及びそのヒドロゲル材料の生物学的適合性に大きく依存する。本発明における使用のため

めに好適なヒドロゲル材料の例は、非限定的に、HYPAN® Structural Hydrogel (Hymedix International, Inc., Dayton, NJ)、引用により本明細書中に取り込むPCT/US93/05461中Dorianにより教

示されるような非繊維形成性アルギネート、アガロース、アルギン酸、カラギー

ナン、コラーゲン、ゼラチン、ポリビニル・アルコール、ポリ(2-ヒドロキシメチル メタクリレート)、ポリ(N-ビニル、2-ピロリドン)、又はゲラン・ガム(gellan gum)を、単

独又は組合せにおいて含む。HYPAN® Structural Hydrogelが好ましい。延伸ポリテトラフルオロエチレン/ヒドロゲル複合材の合計厚みは、約2ミクロンから約1000ミクロンまでのレンジにある。

本多孔質ポリマー材料の透過性は、多孔質ポリマー材料の追加の層及びヒドロゲル材料のさらなる層を伴ってその材料の厚みを横切って急に変化することができる(図5A参照)。この態様の利点は、本発明の装置内に閉じ込められた失敗した細胞封入デバイスからの細胞による汚染に対してインプラント受容体に提供される追加の保護である。さらに、この立体形状は、強い細胞性及び体液性免疫隔離バリアを提供するであろう。

1の態様においては、多孔質ポリマー材料の透過性は、その材料を通過しないがその中への受容体からの細胞の成長を許容するように選択される。この態様においては、細胞透過性ゾーンは、その材料の外部表面に始まり、そして、その材料の空の空間内に転移した細胞がさらに移動することができず、そしてその装置の内部表面に貫通することができないところのその装置の内部表面に隣接する材料中のある点に続く、多孔質ポリマー材料の空の空間内に形成される(図6参照)。その中に細胞が転移し又は成長することができない多孔質材料の領域は、細胞排除ゾーンといわれる。本発明の装置における細胞排除ゾーンは、侵入性細胞が本装置の管腔に侵入し、そして本装置内に閉じ込められた治療用デバイスに接触し、これに接着し、これをよごし、内成長し、過成長し、又は他の方法でこれを妨害することを妨げる。侵入性宿主細胞が本装置の内部表面に向

って成長することを排除するために、この細胞排除ゾーンの多孔サイズは、細孔計測により計測されるように、約5ミクロン未満、好ましくは約1ミクロン未満、最も好ましくは約0.5ミクロン未満でなければならず、又はその透過性は、ヒドロゲル材料により好適に調節される。

細胞排除ゾーンは、装置の延伸ポリテトラフルオロエチレン材料の内部表面に

隣接する及び／又は沿うそのポリテトラフルオロエチレン材料内の連続バンドにおいてヒドロゲル材料でそのポリテトラフルオロエチレン材料の空の空間を含浸させることにより、細胞透過性ゾーンをもつ延伸ポリテトラフルオロエチレン材料中に形成されることができる（図10参照）。好ましいヒドロゲル材料は、HYPAN® Structural Hydrogel(Hymedix International Inc., Dayton, N.J.)である。特に、HYPAN® Structural Hydrogelカタログ番号HN-68及び／又はHN-86は、本発明における使用に好適である。一般に、上記細胞排除ゾーンを占めるヒドロゲル材料は、約2ミクロンから約100ミクロンまで、好ましくは、約25～約50ミクロンの間の範囲の厚さをもつ。一般に、本発明の延伸ポリテトラフルオロエチレン材料中に細胞排除ゾーンを形成するために使用されるヒドロゲル材料は、その材料がその最終形態に実質的に形状化された後に、そのポリテトラフルオロエチレン材料の空の空間内に含浸される。ヒドロゲル材料は、稀に、延伸ポリテトラフルオロエチレン材料と一緒にラミネートするために以下に記載する温度に供される。

さまざまな細胞タイプが、本発明の装置の多孔質ポリマー材料の細胞透過性領域内に成長することができる。特定の多孔質ポリマー材料中に成長する主な細胞タイプは、主に、その移植部位、その材料の組成及び透過性、及びいずれかの生物学的因子、例えば、サイトカイン及び／又は細胞接着分子であって、例えばその材料中に取

り込まれ又はその装置を通して導入されることができるものに依存する。本発明における使用のために好適な生物学的因子は、非限定的に、タンパク質及びペプチド・サイトカイン、例えば血管内皮成長因子(VEGF)、血小板由来内皮細胞成長因子(PD-ECGF)、繊維芽細胞成長因子(FGF)、塩橋銅(II)の有無に拘らず、アミノ酸配列gly-his-lys又はそれらの回文構造をもつペプチド、血管形成活性をもつ多糖類、例えば、ヘパリン、血管形成刺激性脂質、例えば、オレイン酸、又は金属、例えば銅のいずれかの単独又は組合を含む。

好ましい態様においては、血管内皮細胞は、本発明における使用のための多孔質ポリマー材料中に成長する主要な細胞タイプである。毛細血管ネットワークの

形態における血管内皮細胞のよく確立された集団による本多孔質ポリマー材料の血管形成は、本装置の内部表面いひじょうに接近するがその細胞排除ゾーンを横切らないでその材料の厚みを横切ってのそしてその材料中への受容体の組織からのこの材料の新血管形成の結果として生じることにより勢いづく（図7参照）。本発明の血管形成は生物学的因子の添加なしで生じることができるけれども、血管形成因子、例えば上述のものが、本装置の血管形成を強化するために使用されることができる。さらに、血管新生は、低酸素症のような症状により刺激されることができる。本発明の装置の新血管形成は、本装置の内部表面と受容体の組織との間の治療用薬物又は生化学的物質の物質輸送を改良し、それにより、その装置内に閉じ込められる治療用デバイスの内容物とその受容体の組織との間の治療用薬物又は生化学的物質の輸送量及び速度を高める。高等動物においては、ほとんど全ての細胞が毛細血管から約100ミクロン以内にある。それ故、治療用デバイスと受容体の組織との間の材料の最大交換を達成するために、最大距離の内成長毛細血管は、本発明の管腔から約100ミクロン未満、より好ましくは

約50ミクロン未満、そして最も好ましくは、約25ミクロン未満になければならないことが好ましい。従って、本装置の上記態様における細胞排除ゾーンは、厚さにおいて、約100ミクロン未満、好ましくは約50ミクロン未満、そして最も好ましくは約25ミクロン未満でなければならない。本多孔質ポリマー材料の血管形成を許容することに加えて、本多孔質ポリマー材料の透過性は、その材料の厚みを横切って約5,000,000MWまでの分子量をもつ治療用薬物を含む生化学的物質の通過を選択的に許容するように選定される。本発明に対する慣性炎症応答は実験動物において観察されていないので、本装置の血管形成は、その移植部位の外傷治療過程と共に進行すると信じられる。

本発明の装置の細胞透過性ゾーンの血管形成及び他の組織内成長は、本装置をその移植部位につなぎ止める。これは、重要な特徴である。なぜなら、慣用の移植された治療用デバイスの移動がしばしば問題となるからである。本発明のチューブ状装置については、内成長した宿主組織による移植における本装置のつなぎ止めは、その移植された装置の形状の維持を助ける。本発明のチューブ状装置の

形状を維持することは、その装置内に閉じ込められた治療用デバイスの容易な設置、交換、及び適当な機能のためにしばしば必要である。

本発明の多孔質ポリマー材料の血管形成は、成長し、そして受容体の循環系に接続した毛細血管に集成するであろう。本装置の外部表面上で自己の、又は免疫原性として中性である血管内皮細胞の集団を培養することによっても達成されることができると推測される。本多孔質ポリマー材料の外部表面に適用された血管内皮下マトリックス物質、例えば、コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、又はそれらの誘導体、その後の細胞によるその支持体の接

種は、それらの細胞がこの上で成長し、そして毛細血管に分化することを許容するはずである。実験ラットにおいて本目的のために好適であることができる商業的に入手可能な内皮下細胞マトリックスは、商品名Matrigel (Collaborative Laboratories, Inc.) の下で知られた調製物である。あるいは、好適な内皮下マトリックス調製物は、そのインプラント受容体の脈管構造から得られることができる。

本発明の装置は、それを通して治療用デバイスが本装置内に設置され、回収され、そして変換されるところの1以上の出入り手段をもつ。出入り手段は、閉じることができる開口である。この閉じることができる開口は、好ましくは、取り外すことができる口、又はハウジングであり、本発明の装置の多孔質ポリマー材料を通して固定され、あるいは、チューブ状の又は類似の形状の装置形態の開いた端において固定される。出入り手段は、特定の装置態様の管腔空間内での設置、回収、及び交換を容易にするために好適ないずれかの形状をもつことができる。商業的に入手可能な付属品(fittings)、例えば、Luer-lokコネクター(Value Plastics, Inc., Fort Collins, CO)も、本発明における出入り手段として使用されることができる。1の方法においては、強力な生物学的適合性接着剤、例えば、熱可塑性フッ素化エチレン・プロピレン(FEP)を用いて本発明の多孔質ポリマー材料に接着される。本発明のチューブ状態様においては、例えば、好ましい出入り手段は、本発明のチューブ部品の1端の内側にきちんと(snugly)フィットする第1部分並びにシーリング手段を受容し、そして保持するためにそのチューブ

部品の上記端を超えて延びる第2部分をもつ完全密度ポリテトラフルオロエチレン (TEFLON®) から作られた中空筒状形状の付属品である。この出入り手段は、約30-40ミクロンの厚さまでのFEPフィルムにより上

記付属品の第1部分を包むことによりそのチューブ部品に付着される。このFEPフィルムは、熱風によりその場で熱収縮される。このチューブの開口端は、その出入り手段のFEPで包んだ第1部分とそのチューブの上記端内に挿入されるときに、僅かに伸びる。このFEP材料を溶融し、そして収縮させるのに必要である温度、約285℃よりも過剰の温度であるが、その出入り手段又はチューブ状部品のポリテトラフルオロエチレン材料に損傷を与えるのに十分に高くない温度まで、その出入り手段とチューブ部品間のFEPの領域内で、熱がその出入り手段に加えられる。この出入り手段の第1部分の周囲を包むFEP材料を溶融することは、その延伸ポリテトラフルオロエチレン材料の多孔内に、及びその出入り手段の第1部分の表面上に、そのFEPが流れることを引き起こす。冷却の間、そのFEPはこれらの部品を一緒にしっかりと (tenaciously) 接着する。場合により、FEP収縮ラップフィルムの片が、その下にある出入り手段の第1部分の上のチューブ状部品の外部表面の周囲にラップされる (図8参照)。加熱と冷却の間に、FEPは収縮するであろう。収縮したFEPは、本装置のチューブ状部品及び出入り手段上で圧縮リングとして機能するであろう。このようなFEP圧縮リングは、そのチューブの上記端に上記出入り手段をさらに固定する。FEP収縮ラップ材料が延長された時間、すなわち約20-60秒間にわたりその融点を僅かに超えて加熱される場合、その材料は、溶融し、そしてその延伸ポリテトラフルオロエチレン材料の多孔内に流れ、そして同時に溶融しているであろう出入り手段の第1部分の周囲にラップされたFEP材料に接触することができる。一旦、これらの2つの溶融したFEP熱可塑性材料が互いに接すると、それらは、その出入り手段の第1部分の外部表面から、そのチューブ状部分の延伸ポリテトラフルオロエチレン材料を通して、その外部FEP収縮ラップのコーティ

ングまでのFEP連続バンドを形成するように一緒に流れる。得られた構造は、本発

明の出入り手段とチューブ状部品との間のひじょうに強い、気密結合をもつ。

あるいは、出入り手段は、挿入成型として当業者に知られた技術を使用して延伸ポリテトラフルオロエチレン・チューブ状装置の端上に付属品を射出成型することにより製造されることができる。チューブ状装置の端上での出入り手段の挿入射出成型は、そのチューブの管腔空間内にツーリングの筒状片をまず置き、その後、型空隙内にてのチューブと筒状ツールを置くことを含む。次に、この型空隙が、例えば、熱硬化性樹脂、例えば、ポリジメチルシロキサンから成るポリマー物質で、又は例えば、熔融した熱可塑性物、例えば、フッ素化エチレン・プロピレン(FEP)、ポリカーボネート、ポリエステル、又はポリスルホンで、単独又は組合せのいずれかにおいて満たされる。適当な反応条件を通じて又は適宜冷却を通じてそのポリマー樹脂を硬化させた後、その型空隙を開け、そしてその筒状型挿入物をそのチューブの管腔から取り出す。これは、そのコネクタとチューブの管腔表面間のなめらかな遷移のために、好ましい方法である。

出入り手段は、その穴(hole)をカバーし、そして閉じるために置かれた多孔質ポリマー材料の、1以上の柔軟性の片又はフラップをもつその多孔質ポリマー材料中の穴であることもできる。これらフラップは、本装置の一部として形成されることができ又はその最初の構築の後にその装置に付着されることができる。

再シール可能な口を含む出入り手段は、シーリング手段により繰返し開けられ、そして閉じられることができる。シーリング手段は、例えば、非限定的に、キャップ、プラグ、クランプ、圧縮リング、又はバルブを含む。これらシーリング手段は、例えば、摩擦に

より、クランピング(clamping)により、又はネジと溝からなるスクリュー手段により、その出入り手段に付着されることができる。本装置の意図された用途に依存して、この出入り手段は、密閉シール、液密シール、又は非液密シールを創出するようにシーリング手段によりシールされる。受容体内での永久又は長期間(すなわち、少なくとも約3週間)の移植を意図された装置は、好ましくは、密閉又は液密シールによりシールされる。

出入り手段とシーリング手段を構築するために好適な材料は、非限定的に、金

属、セラミック、ガラス、エラストマー、又は他のポリマーの材料のいずれかの単独又は組合せを含む。金属材料の例は、非限定的に、タンタル(tantalum)、コバルトクロム合金、チタン及びその合金、ステンレス・スチール、又は金を、単独又は組合せにおいて含む。セラミック材料の例は、非限定的に、アルミナ、シリカ、ジルコニア、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（ヒドロキシアパタイト及びベーターリン酸3カルシウムを含む）、ホウ珪酸塩ガラス、元素状炭素、ALCAP（酸化アルミニウム、酸化カルシウム、及び酸化リンを含むセラミック）、及び生体ガラスを、単独又は組合せにおいて含む。エラストマー材料の例は、非限定的に、シリコーン、ポリウレタン、フルオロポリマー・ゴム（例えば、Viton）、ポリ（エチレン-コ-プロピレン）、及びポリブタジエン及びそのコポリマー（例えば、Buna-N）のいずれかの単独又は組合せを含む。ポリマー材料の例は、非限定的に、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリ（テトラフルオロエチレン-コ-ヘキサフルオロプロピレン）、ポリエステル、例えば、ポリ（エチレン・テレフタレート）、ポリカーボネート、ポリ（メチル・メタクリレート）、及びポリアミドのいずれかの単独又は組合せを含む。出入り手段又はシーリ

ング手段におけるこれらの材料の主要な構造的要求は、それらが、強さ、生物学的適合性、及び受容体内で永久的に又は長い期間（すなわち、少なくとも約3週間）にわたり機能する寿命をもつということである。

本発明の装置を構築するために使用される材料の多くは、固有の放射不透明性をもつ。固有の放射不透明性をもたないような材料は、例えばバリウムでその材料を含浸させることにより放射不透明性に修飾されることができる。材料に放射不透明性を付与する他の好適な方法は、当業者に知られている。本発明の装置を構築するために使用される放射不透明性の材料は、主に、その装置の外科手術による設置を容易にし又は移植後の受容体内でのその装置の位置決めをするために、使用される。

好ましい態様においては、本発明の装置は、一般に筒状形状の治療用デバイスを閉じ込めるための移植可能なチューブの形態にある。この移植可能なチューブ

は、そのチューブの外部表面から、そのチューブの管腔表面に隣接し、そしてこれと連続するその材料内の細胞排除ゾーンまで延びる細胞透過性ゾーンをもつ延伸ポリテトラフルオロエチレン材料から作られる（図9A参照）。この細胞透過性ゾーンは、毛細血管がその中に形成されるために十分に細孔性である。本発明のいくつかのチューブ状態様においては、このチューブの開端は、ステント(stent)、又はコア(core)によりつぶれることを防止されることが出来る。このステントは、保存の間及び／又は移植後開口し、又はふくれたチューブ状態様においてチューブ状装置の全部又は一部を維持するために好適ないずれかの生物学的適合性材料から作られ、そしていずれかの形態であることができる。ステントのために好適な材料は、非限定的に、ステンレス・スチール、チタン、及びヒドロゲルを含む。ふくれた形態においてチュー

ブ状装置の全長を維持するために、治療用デバイスの形状及びレジリエンスを真似る挿入コアが、本装置内に置かれる。このような挿

入コアのために好ましい材料は、 HYPAN® Structural Hydrogel (

Hymedix International, Inc., Dayton, NJ)である。

好ましくは、このチューブのための材料は、各々異なる多孔度をもつ少なくとも2層の延伸ポリテトラフルオロエチレン材料のラミネートである。この状態様においては、上記細胞排除ゾーンを含むラミネートの部分は、その中に本質的結節が全く存在しないフィブリルから実質的に成るひじょうに薄く、ひじょうに強い不織りウェブである延伸ポリテトラフルオロエチレン材料の層である。この層は、細孔計測により計測されるように、約0.05~0.4ミクロンの間の範囲内の平均多孔サイズをもつ。本発明における使用のために好ましいこの材料の多孔サイズは、そのラミネートされた又は仕上げられた形態において約0.4ミクロンである。その仕上げ形態における厚さは約1ミクロン~約25.4ミクロンの間にある。このラミネートの層の好ましい製造方法は、引用により本明細書中に取り込む。名称“Porous PTFE Film And A Manufacturing Method Therefor”である1995年6月2日に出願された米国特許出願逐次番号第08/403,232号及び対応PCT出願逐次

番号第PCT/US95/ 中、Bacinoにより教示された方法の一部を使用する。このBacinoの方法においては、適当なポリテトラフルオロエチレン出発材料が選定され、そして微粉末ポリテトラフルオロエチレンの凝集分散体として調製された後、この凝集された分散粉末が、好ましくは、無臭のミネラル・スピリット、例えば(Exxon, Corp. により製造された)Isopar Kのような、炭化水素押し助剤により潤滑される。この潤滑された粉末は、シリンダー内に圧縮され、そしてラム・エクストルーダー(ram extruder)内に押し出されテープが形成される。2以上のテープ

層は一緒に積み重ねられ、そして2つのロールの間で圧縮されることができる。テープ(単数又は複数)は、適当な厚さ、例えば、5〜40ミルほどにロールの間で圧縮される。湿ったテープは、その元の幅の1.5〜5倍にヨコ方向に延伸される。この押し出し助剤は熱により除去される。次に乾燥されたテープを、327℃のそのポリマーの融点下にある温度まで加熱された一定空間におけるロールのバンクの間でタテ方向に延伸膨脹又は延伸される。このタテ延伸膨脹は、ロールの第2バンクの速度対第1バンクの速度比が10-100対1、好ましくは、35対1であるようなものである。このタテ延伸膨脹は、1-1.5対1の比において繰り返される。

次に、このテープは、上記タテ延伸膨脹の後に、この膜がタテ収縮することを拘束しながら、その元の押し出し物の入力幅を少なくとも1.5倍に、そして好ましくは6〜15倍に、327℃未満の温度においてヨコ方向に延伸膨脹される。未だ拘束下にありながら、この膜は好ましくは、327℃のそのポリマー融点の上まで加熱され、そして次に冷却される。

細胞透過性ゾーンを含むラミネートの部分は、各々を引用により本明細書中に取り込む、両者Goreに付与された米国特許第3,953,566号及び同第4,187,390号の教示に従って作られた延伸ポリテトラフルオロエチレン材料である。この材料は、フィブリル長により計測されるように、約3.0ミクロンより大きな、好ましくは、約5.0ミクロンより大きな平均多孔サイズをもつ。この材料の厚さは、約10ミクロン〜約1000ミクロン、好ましくは、約40〜60ミクロンの範囲にある。

これらの2つの異なる延伸ポリテトラフルオロエチレン材料のラミネーションは、先に引用したBacino法の段階のいくつかを繰り返すことにより行われる。このラミネーションを行うために、上記両

延伸ポリテトラフルオロエチレン材料を一緒に保持し、そして327℃のこのポリマー融点下である温度に加熱された空間におけるロールのバンク間でタテ方向に延伸膨張される。このタテ方向の延伸膨張は、ロールの第2バンクの速度対第1バンクの速度の比が、上記Bacino法により製造された材料について、10~100対1、好ましくは35対1であるようなものである。このタテ方向の延伸膨張は、ロールの第2セットとロールの第3セットであって、上記'566特許からの材料が上記Bacino法からの材料と合流するところとの間で、1-1.5対1の比において繰り返される。

次に、このラミネートは、上記タテ方向の延伸膨張の後、そのラミネートがタテ及びヨコ方向の収縮することを拘束しながら、その元のラミネートの入口幅の少なくとも1.5倍、そして好ましくは6~15倍に327℃未満の温度においてヨコ方向に延伸膨張される。未だ拘束下にありながら、このラミネートは、好ましくは、327℃のこのポリマー融点の上まで加熱され、そして次に冷却される。

このラミネートからの本発明のチューブ状形態の好ましい製造方法は、熱と圧力を用いてこのラミネートの2以上のシートの部分を一緒に付着させることによる。熱と圧力は、好ましくは、そのチューブ状形態のほとんど又は全ての周辺を定め又は反映するパターンにおいてその型の表面上に隆起した上昇トラックをもつ金属型を用いてそのラミネートの層に適用される（例えば、図19参照）。この隆起トラックは、これらラミネートを一緒にくっつけるために使用される熱と圧力を集中させる。熱的に、そして化学的に安定性のコアは、その構築のチューブ状形態の形成を助けるためにその装置のチューブ状形態の周辺を定めるパターン内でその型内のそれらラミネートの層間に、通常置かれる。本発明の装置内に治療用デバイスを容易に設置し、そして交換することを許容する本質的にいずれか

の形状におけるチューブを製造する型が、作られることができる。この方法は、

チューブ状形態の製造に限定されず、他の幾何及び／又は不規則形状に適用可能であると理解される。

ラミネートの2つの平面シートをもつチューブ状形態を作るために、それらの対応細胞排除ゾーンを互いに向い合わせて、それらラミネートのシートを、まず一緒に設置する。次にそれらラミネートを、隆起トラックの所望のパターンをもつ型内に置く。熱的及び化学的に安定性のコアは、その型の上昇したトラックにより輪郭を定められるそのチューブ状形態の周辺内で、それらラミネートの層間に置かれる。一旦、型内に置かれると、そのラミネートとコアは、その延伸ポリテトラフルオロエチレン材料をしみ込ませ、そしてその加熱されたトラックがそのラミネートのシートと接する場合に、それらラミネートの平面シートを一緒にくっつけるために十分な圧力において、約310℃～約380℃の間まで約1～10分間にわたり加熱される。このチューブ、コア、及び付着された平面材料は、室温まで冷却に供され、そして次にその型から取り出される。このコアは、例えば、皮下シリンジを用いてそのコアとそのチューブの壁との間に水を注射することによりそのチューブ状形態から解放される。その構築の後にその装置に付着された平面材料は、くっついたままであり、トリミングされ、又は除去されることができる。本装置に付着されたままの平面材料は、その適正な形状においてその装置を保持することを助ける。また、この平面材料は、本装置の取り扱い手段及び受容体内の移植部位に本装置をしっかりと付着させる手段を外科医に提供する（例えば、図18参照）。

チューブ形状において本発明の装置を形成するための他の方法は、心金(mandrel)上で、Bacino、上掲の教示に従って作られた材料、その後、Gore、上掲の教示に従って作られた材料の他のラップ

をラッピングすることによる。ラップされたフィルムのタテ及びらせんの配向が、使用されることができる。次にこの構築は、その対応の材料をそれ自体に、そして互いに結合させるために約5～10分間約320℃～約380℃に加熱される。材料の1の層の次の層によるオーバーラップは、約10%未満～約50%の範囲にあることができる。多くの適用において、このオーバーラップは、好ましくは約10%で

ある。しかしながら、これらの材料のラップ及びラミネートは層間にオーバーラップを全くもたないことができると理解される。このような態様においては、材料の各連続ラップの端は、材料の先のラップの端に隣接する。

1の態様においては、このチューブは、それを通して治療用デバイスがそのチューブの管腔空間の中及び外に移動されるところのチューブの1端において出入り手段をもつ。他の態様においては、このチューブは、そのいずれかを通して治療用デバイスがそのチューブの管腔空間の中及び外に移動されるところのチューブの両端において出入り手段をもつ（図9B参照）。両態様において、この出入り手段は、繰り返し密閉され、開かれ、そして再び密閉されることができる。この態様の1の側面においては、本装置は、各チューブの1端又は両端において出入り手段をもつ1以上の実質的にまっすぐな形態にある。複数のこれらのチューブは、多数の治療用デバイスが受容体内に置かれることを許容する形態において配置されることができる（図11-13参照）。治療用デバイスは、同一又は異なる内容物をもつことができる。同一の内容物をもつ治療用デバイスについては、本発明のこの側面に包含される治療用デバイスの数は、そのデバイスによりその受容体デリバリーされる治療用物質の投与量をより正確にコントロールするために変えられることができる。異なる内容物をもつ治療用デバイスが、本発明の装置内に置かれる

ことができ、それにより1以上の治療用物質が受容体に同時に又は順番に投与されることを許容する。本発明の装置内に閉じ込められる治療用デバイスが故障し、又は交換を必要とする場合、交換されることが必要な治療用デバイスだけが交換される。この態様の他の側面においては、このチューブの両端に出入り手段をもつチューブは、少なくとも1つのループの形状において永久に保持され、一片の平面材料がそのチューブの多孔質ポリマー材料に取り付けられるか又はそれと結合されるかのいずれかである。この側面においては、この出入り手段は、その装置が移植可能であり、かつ受容体の単一部位において治療用デバイスを充填され、そして再充填されるために出入り可能であるように、保持手段を用いて互いに十分に接近して配置され、そして維持される（図14参照）。

本発明のチューブ状装置内に治療用デバイスを容易に入れ、そして交換するために、すべりやすい、又はつるつるの表面が、その治療用デバイスの外部表面と本発明の装置の内部表面の両方の上に存在しなければならない。本発明を構築するために使用される延伸されたポリテトラフルオロエチレン材料は、つるつるしている。本装置内の細胞排除ゾーンを作るために使用されるヒドロゲルと組み合わされた延伸ポリテトラフルオロエチレンは、そのチューブの管腔表面をさらによりすべりやすくする。ほとんどの治療用デバイスの選択的透過性のポリマー材料も、つるつるである。ヒドロゲル材料により含浸され又は界面活性剤によりコートされたこのような膜は、よりつるつるしている。一緒になって、本発明のチューブ状装置の内部表面を治療用デバイスのつるつるした外部表面は、互いに関してひじょうにつるつるしたものとなる。これは、治療用デバイスが本発明のチューブ状装置内に容易に入れられ、そして交換されることを許容する。治療用デバイスは、ピンセットその他を用いて本発

明の装置内に及び外に操作されることができる。そのチューブの両端にアクセス手段をもつ本発明の装置については、治療用デバイスは、場合により、液流を用いて本発明のチューブ状装置の管腔空間内に挿入され、そしてそれから除去される。

本装置内への上記デバイスの挿入及びそれからの回収の間の、本発明のチューブ状装置の内部表面と治療用デバイスの外部表面との間につるつるした表面をもつことの重要性に加えて、液流を用いて上記のようにするとき、そのデバイスの装填、回収、及び交換の間に、その液流とその中に浮遊される治療用デバイスとを適応させるためにこれらの成分間に十分なクリアランスをもつことも重要である。この目的のために、本装置のチューブ状部分の選択的透過性の多孔質ポリマー材料は、放射状に膨張性である。好適な放射状に膨張性の材料は、圧力下僅かに伸び、そしてその圧力が解放されたときそれらの元の寸法に復帰することができる。その治療用デバイスの実質的に全長に沿っての、本発明の装置の内部表面と治療用デバイスの外部表面の間のひじょうに接近した又は直接的な接触は、このタイプの材料を用いて達成されることができる。

あるいは、本装置のチューブ状部分の内径は、その装置が閉じ込めることを意図されるところの治療用デバイスの外径よりも大きく作られることができる。この構築物が移植され、望ましくは血管形成され、そして治療用デバイスを装填されるとき、本装置のチューブ状部分の全又はほとんどの領域が、その中に閉じ込められる治療用デバイスに対してふくらむ。これは、その治療用デバイスの実質的に全長に沿っての、本装置の内部表面とその治療用デバイスの外部表面との間の直接的な接触をもたらす。たとえ直接的な接触が達成されなくとも、その治療用デバイスの外部表面と本装置のチューブ状部分の内部表面との間に残る空間が、そのチューブの壁を横切

る必要な速度の質量輸送を維持するために十分な、溶質及び製品に対する拡散透過性をもつ材料又はよどんだ液層により占有される場合に、望ましい結果が得られることができる。この目的のために好適な材料は、非限定的に、アルギネート、寒天、ヒドロゲル、例えば、Hymedix International, Inc., Dayton, NJからのTNグレードのヒドロゲルのようなもの、又は熱可逆性ゲル、例えば、引用により本明細書中に取り込む米国特許第5,116,496号中、Chick他により教示されるものを含む。本装置は、主に、その移植部位の外傷治癒性組織によりその治療用デバイスに対してしばまれる。これらの態様のいずれかのために好適な多孔質ポリマー材料は、先に列記したもの、並びに、その中に取り込まれたエラストマー成分をもつ類似の材料を含む。

治療用デバイスは、そのチューブの両出入り手段をまず開口することにより液流を用いて本発明のチューブ状装置内に入れられる。本装置の管腔空間を通して加圧液流を確立するための手段が、そのチューブの出入り手段の中の1つに付着される。この液流を受容する手段は、そのチューブの他の出入り手段に付着される。液流は、適当な出入り手段内への液流、そして同時に他の出入り手段からの液流を引き起こすことにより本装置の管腔内に確立される。これは、出入り手段の1つの内に正圧において液をポンプ供給することにより達成されることができる。本装置内に治療用デバイスを入れるために、治療用デバイスは、まず加圧された液流中に乗せられ、そして次にその液流によりそのチューブ内に挿入される

。一旦、その治療用デバイスがそのチューブ内に入れられると、その液流は中断される。その液流が中断されるとき、そのチューブ内に閉じ込められた治療用デバイスの外部表面とそのチューブの内部表面は、好ましくは、直接に接触する。次にこの出入り手段が閉じられ、そして

そのアセンブリーが使用に供される（図15A参照）。

本発明のチューブ状装置からの治療用デバイスの除去は、そのチューブ上の両出入り手段を開口し、そしてその出入り手段の中の1つに加圧液流を提供する手段を接続することにより達成される。次に加圧された液流が、その液流中にそのデバイスを乗せるために、その治療用デバイスの周囲に、そしてそのチューブの管腔空間の全体にわたり確立される。一旦、そのチューブ内の液流中に乗せられれば、その治療用デバイスは、その液流を用いてその出入り手段の1つを通してそのチューブから取り出される。この液流は、本装置に本治療用デバイスを押すことができるか又はそれから引くことができるかのいずれかである（図15B参照）。所望により、別の治療用デバイスが、先に概説した適当な挿入段階を繰り返すことにより本装置内に入れられることができる。本発明の装置内に閉じ込められた治療用デバイスの挿入及び回収の容易性に加えて、本発明は、本装置内での治療用デバイスの設置及び交換の間の損傷から本装置の選択的透過性材料に会合した組織を保護する利点をもつ。

治療用デバイスの挿入又は除去の間にそのチューブがつぶれることを回避するよう注意しなければならない。約5-100psi（すなわち、約 $3.45 \times 10^4 \text{ N/m}^2$ ~ 約 $6.89 \times 10^5 \text{ N/m}^2$ ）のレンジ内の内部正圧を維持することが、治療用デバイスを含むチューブの装填、取り出し、及び再充填の間にそのチューブがつぶれるのを防ぐために、通常、適当である。多孔質ポリマー材料の厚さ及び公称直径は、どれほどの内圧に、本発明の特定の閉じ込め装置が耐えられるであろうかに、大部分依存するであろう。

治療用デバイスが本発明の装置内に閉じ込まれるとき、その治療用デバイスの外部表面とその装置の内部表面との間の最小透過性のクリアランスは、その特定の治療用デバイスの態様及びそのデバイ

スにより達成されようとする療法に大きく依存する。例えば、受容体内に移植された細胞封入デバイスは、その細胞封入デバイス内の細胞とその受容体の組織との間の溶質の2方向の流れをもつ。その封入された細胞の生物活性を持続させ、そしてその所望の治療結果を発揮するために十分な流速を維持するために、本発明の装置内に閉じ込められる細胞封入デバイスは、通常、そのデバイスの透過性表面とその閉じ込め装置の内部表面との間の直接的接触又は約0.5-50ミクロンの範囲内のひじょうに小さなクリアランスを必要とする。薬剤送達及び遺伝子治療デバイスは、そのデバイスから受容体の組織までの特定の治療用物質の輸送のための細胞封入デバイスと同一の流速要求をもつことはできない。従って、本発明における使用のための薬剤送達及び遺伝子治療デバイスは、細胞封入デバイスにより要求される上記最小クリアランスを必要としないかもしれない。

本発明と共に使用されるために好適な細胞封入デバイスは、好ましくは、引用により本明細書中に取り込む、Butler他、PCT/US94/07190、名称“Cell Encapsulation Device”の特許出願中に開示されたタイプのデバイスである。Butler他は、選択的透過性膜内に封入された柔軟性の細胞置換コアをもつ、幾何において一般に筒状である細胞封入デバイスを開示している。この膜の選択的透過性は、適当なヒドロゲル材料によりその膜を含浸させることにより調節されることができる。この細胞置換コアは、その選択的透過性膜に直接、又はほとんど直接的に接触してその封入された細胞を、配置する。この封入された細胞は、そのデバイス内に、栄養源から遠くに、そして各封入された細胞とそのデバイスの外部環境との間を横切らなければならない生化学物質の拡散距離を最小化する細胞密度において、配置される。この立体配置は、最大数の封入細胞が高レ

ベルの生物学生及び再生能力において所定の容量内で維持されることを可能にする。この選択的透過性膜は、その封入された細胞とそのデバイスの外部表面との間の生化学的物質の交換を許容しながら、そのデバイス内に細胞を閉じ込める。その細胞封入デバイスが受容体内に埋め込まれ、そして同種又は異種の細胞を閉じ込める状況においては、その選択的透過性膜は、その受容体の免疫系から封入された細胞を隔離するのにも役立つ。

Butler他により開示されたタイプの細胞封入デバイスは、移植可能な治療用製品の送達システム、移植可能な人工臓器、又はバイオリアクターとしての使用のために好適である。Butler他により開示されたタイプの細胞封入デバイス内の細胞と共に、本発明の閉じ込め装置は、移植可能な治療用製品の送達システム、移植可能な人工臓器、又はバイオリアクターとして機能することもできる。Butler他により開示されたタイプの細胞封入デバイスを伴う、本発明の好ましい用途は、人工臓器としてのものである。これらの用途の中のいずれか1つにおいては、本発明の閉じ込め装置は、細胞封入デバイスの全体及びその細胞貯蔵物の全体が、ユニットとしてその装置内に容易に挿入、回収、及び交換されることを可能にする。

Butler他により開示されたタイプの細胞封入デバイスは、しばしば、長さ数デシメーターである。外科移植のために有用なサイズにこのような長さの細胞封入デバイスにより占有される空間を限定するために、本発明の閉じ込め装置のチューブ状形態が、複数の回旋に曲げられ、そして平面材料により永久に形状を保持される（図16参照）。あるいは、本装置は、らせん形状に巻かれ、そして平面材料に取り付けられる（図17参照）。しかしながら、細胞封入デバイスを本装置内に容易に入れ、そして交換することを許容しながら本装置により占有される空間を限定するのに役立ついずれかの幾何が

、本発明における使用に好適である（例えば、図18参照）。緩やかに回旋された形態において本閉じ込め装置を維持することにより、その中に閉じ込められる治療用デバイスの、ねじれた、よじれた、又は他の極立った曲げが、最小化され、又は除外される。本発明の装置内に閉じ込められる治療用デバイスのこのようなひずみは、上記デバイスに損傷を与え、そして／又は装置からのそのデバイスの除去を困難に又は不可能にすることができる。この平面材料は、上記のように、その構築の後に、又はその装置の初期構築物の一部として本装置に取り付けられることができる。

この平面材料は、外科移植の間本発明の装置を取り扱うための手段としても役立つ。さらに、この平面材料は、その移植された装置がその曲った形状を維持し

、そしてその移植部位から移動しないように、それを通してその装置が受容体の組織に外科手術によりつなぎ止められる手段である。好ましくは、この平面材料は、柔軟性の多孔質ポリマー材料から作られる。より好ましくは、この平面材料は、本装置のチューブ状部分を構築するために使用されるのと同じの多孔質ポリマー材料であり、そしてそれと連続する。

本発明と共に使用されるのに好適な薬剤送達デバイスは、非限定

的に、NORPLANT®避妊皮下インプラント(The Population Council, Inc., New York, NY)を含む。このNORPLANT®避妊皮下インプラント・デバイスと共に使用されるのに好適な本発明の装置は、1以上の出入り手段をもつ。このNORPLANT®避妊皮下インプラント・デバイスは、液流を用いて、外科用ピンセットを使用して、又は手により、本発明の装置内に、挿入、除去、そして交換されることができる。

遺伝子治療は、それらが、そのデバイスの内部からその受容体の組織まで1方向において治療用剤を受容体を与える点で薬剤送達デ

バイスにかなり似ている。上記幾何、又はそれらの組合せのいずれかが、遺伝子治療デバイスを伴う、本発明の装置のために使用されることができる。しかしながら、特別注文形状が、受容体の解剖学的形態の特別な部分において遺伝子治療を行うために必要とされることができることが、理解される。本発明の装置の内外的な遺伝子治療デバイスの操作は例えば、液流、カテーテル・システム、又は外科用ピンセットを用いて行われることができる。

本発明の範囲を限することを意図せずに、以下の実施例は、本発明がどのように行われ、そして使用されることができるかを説明する。

実施例

実施例 1

以下の方法を用いて、本発明の装置は、本装置内での治療用デバイスの容易な設置及び交換を許容する本質的にいずれかの形状において作られることができる。本実施例は、そのチューブが図9A中に図示する経路に概してたどるところの本装置のチューブ状形態の構築について記載する。本装置のチューブ状部分は、

その経路においてそのチューブを保持し、そして本装置をその移植部位にくっつけるためのつなぎ止め部位を提供するために、そのチューブに付着された平面材料をもつ。この態様の構築を、以下に説明する。

この装置のための出発材料は、各々異なる多孔度をもつ2層の延伸ポリテトラフルオロエチレン材料のラミネートである。この態様においては、その細胞排除ゾーンを含むそのラミネートの部分は、その中に節が本質的に全く存在しないフィブリルから実質的に成るひじょうに薄く、ひじょうに強い不織ウェブである延伸ポリテトラフルオロエチレン材料の層である。この層は、細孔計測により計測

されるように、約0.4ミクロンの平均多孔サイズをもち、そしてそのラミネートされた、又は仕上げられた形態において約1ミクロンの厚さをもつ。このラミネートの層の製造方法は、引用により本明細書中に取り込む名称“Porous PTFE Film And A Manufacturing Method Therefor”の1995年6月2日に出願された米国特許出願逐次番号第08/403,232号及び対応PCT出願逐次番号第PCT/US95/ 号中にBacinoにより教示された方法の一部を使用した。適当なポリテトラフルオロエチレン出発材料を選定し、そしてBacinoの教示に従って微粉末ポリテトラフルオロエチレンの凝集分散体として調製した後、この凝集した分散体粉末を、炭化水素エクストルージョン助剤Isopar K (Exxon, Corp.製造)により潤滑した。この潤滑された粉末を、シリンダー内に圧縮し、そしてラム・エクストルューダー内に押し出してテープを作った。テープの3層を一緒に積み重ね、そして2つのロールの間で圧縮した。これらのテープを、約15ミル(375ミクロン)の適当な厚さまで、ロール間で圧縮した。湿ったテープを、その元の幅の約3.5倍にヨコ方向に延伸した。このエクストルージョン助剤を熱(すなわち、約260℃)により除去した。次にこの乾いたテープを、327℃未満である温度、すなわち約305℃まで加熱された一定空間内のロールのバンク間でタテ方向に延伸膨張、又は延伸した。このタテ方向の延伸膨張は、ロールの第2バンク対第1バンクの速度比が33対1であるようなものであった。このタテ方向の延伸膨張を、1.5対1の比において繰り返した。

次に、このタテ方向の延伸膨張の後、そのテープを、その膜がタテ方向に収縮

することを拘束しながらその元の押出し物の入力幅の11倍において、327℃未満の温度、すなわち約305℃においてヨコ方向に延伸膨張させた。未だ拘束下でありながら、その膜を、327℃のポリマー融点上、すなわち約365℃まで加熱し、そして次に室

温まで冷却した。

この細胞透過性ゾーンを含むラミネートの部分は、その各々を引用により本明細書中に取り込む米国特許第3,953,566号と同第4,187,390号の教示に従って作られた延伸ポリテトラフルオロエチレン材料であった。この材料は、フィブリル長により計測されるように、約5.0ミクロンより大きな平均多孔サイズ、及び約30ミクロンの厚さをもつ。

これらの2つの異なる延伸ポリテトラフルオロエチレン材料のラミネーションを、先に引用したBacino法の段階のいくつかを繰り返すことにより行った。このラミネーションを行うために、両上記延伸ポリテトラフルオロエチレン材料を、一緒に保持し、そして327℃のそのポリマー融点下である温度、すなわち約305℃まで加熱した一定空間内のロールのバンク間でタテ方向に延伸膨張させた。このタテ方向の延伸膨張は、ロールの第2バンク対第1バンクの速度比が、上記Bacino法により製造された材料について33対1であるようなものであった。このタテ方向の延伸膨張を、上記'566特許の材料が上記Bacino法からの材料と合流されるところのロールの第3セットと第2セットの間で、1.5対1の比において繰り返した。

次に、このラミネートを、上記タテ方向の延伸膨張後に、そのラミネートがタテ及びヨコ方向に収縮することを抑制しながら、その元のラミネートの入力幅の11倍まで、327℃未満の温度において、すなわち約305℃においてヨコ方向に延伸膨張させた。未だ拘束下でありながら、このラミネートを、327℃のポリマー融点上、すなわち約365℃まで加熱し、そして次に室温まで冷却した。

このラミネートを使用した本発明のチューブ状形態を、そのチューブ状形態の周辺を定める線に沿って、そのラミネートの2つの平面シートを一緒にくっつけることにより、作った。このラミネート

のシートを、その型対の各部材上に向い合う隆起トラックをもつ1対のステンレス・スチールの機械加工された型を使用して熱と圧力を用いてくっつけた。この高まったトラックは一般に図9A中に示すパターンを反映する。このチューブ状形態を作るために、ラミネートの2つのシートを、まず、それらの対応の細胞排除ゾーンを互いに向い合せながら、その型内に一緒に保持した。完全密度のポリテトラフルオロエチレンから作られたチューブ状コアを、その加熱及び加圧工程に先立ってその上昇トラックにより定められた周辺の外形内でそのラミネートの層間に置いた。一旦、型内に置かれると、そのラミネートを、その延伸ポリテトラフルオロエチレン材料をしみ込ませるために十分な圧力において10分間にあたり約320℃まで事前に加熱された圧盤(platens)を備えたニューマチック・プレス内に置いた。熱及び圧力下で一緒にもっていかれるとき、その型の上昇し向い合ったトラックが、その隆起トラックに接する領域内で上記層を合わせる。このチューブ、コア、及び取り付け平面材料を室温まで冷却に供し、そして次にその型から除去する。このコアを、皮下シリンジを用いてそのコアとそのチューブの壁の間に水を注射することにより、その装置のチューブ状部分の内部から取り出した。この構築物の合わされた部分は、治療用デバイスを受容するために開いたままである1端を除きそのチューブの周辺を形成した。このように形成されたチューブは、1端が閉じられ、そして1端が開けられて、約5.08cm長であり、そして約0.16cmの内径であった。その構築後にその装置に取り付けられて残る平面材料を、取り付けたままとした。

出入り手段を、以下のようにそのチューブの開端にくっつけた。完全密度ポリテトラフルオロエチレンから作られたロッドを、約0.1cmの内径をもつ3つの主要部分を含む約0.94cm長の中空チューブ

状形状に機械加工した。この第1部分は、約0.16cmの外径、約0.30cmの長さを持ち、そしてその装置のチューブ状部品の上記端の内側にしっかりとフィットする。この第2部分は、約0.2cmの外形、約0.20cmの長さを持ち、そしてそのチューブのための接合部(abutment)とシーリング手段として機能する。この第3部分は、約0.16cmの外径、約0.30cmの長さを持ち、そしてシーリング手段を受容し、そ

して保持するために役立つ。

フッ素化エチレン・プロピレン(FEP)収縮チューブの2.0mm公称内径片を、上記アクセス手段の第1部分上に置き、長さにトリミングし、そしてその場にそのFEPを収縮させるために十分な温度まで熱風を用いて加熱した。上記チューブの開口端を、僅かに伸ばし、そしてその出入り手段の第2部分までその出入り手段のFEPコートされた第1部分上に緩やかに置いた。FEP収縮チューブの第2片を、その出入り手段の下にあるFEPコートされた第1部分の上のチューブ上に置いた(例えば、図8参照)。FEPの第2片を、そのチューブ上でFEPが収縮するのに十分な温度まで熱風により加熱した。熱風を、FEP収縮チューブの内層及び外層の両方を部分的に溶融して、それにより、その延伸ポリテトラフルオロエチレン・チューブとその出入り手段との間の強い結合を形成するためにも使用した。

出入り手段が、両端が開口したチューブに適応させるように上記手順を修正することによりチューブ状装置の両端に取り付けられることができることが、理解される。

実施例 2

図18中に示すパターンをもつ本発明のチューブ状装置を、実施例1中に記載するものと同一の手順を用いて作った。

実施例 3

その材料の内部又は管腔表面に隣接し、そしてそれと連続する、

そのチューブの外部表面に始まり、そしてその材料内の細胞排除ゾーンまでそのチューブの厚みを横切って連続する細胞透過性ゾーンをもつ延伸ポリテトラフルオロエチレン材料から作られた本発明の他のチューブ状形態を、以下のように作る。この延伸ポリテトラフルオロエチレン材料は、2つの延伸されたポリテトラフルオロエチレン平面材料のラミネートである。細孔計測により計測されるような、約0.4ミクロンの平均多孔サイズ、及び約1ミクロンの厚さをもつ細胞透過性ゾーンをもつ第1の延伸されたポリテトラフルオロエチレン材料を、引用により本明細書中に取り込む、名称“Porous PTFE Film And A Manufacturing Method Therefor”(以下、“Bacino材料”という。)、1995年6月2日に出願された

米国特許逐次番号第08/403,232号及び対応のPCT出願逐次番号第PCT/US95/号中のBacinoの教示に従って作った。フィブリル長により計測されるような、約5.0ミクロンの平均多孔サイズ、及び約30ミクロンの厚さをもつ細胞排除ゾーンをもつ第2の延伸ポリテトラエチレン材料を、その各々を引用により本明細書中に取り込む共にGoreに付与された米国特許第3,953,566号及び同第4,187,390号（以下“Gore材料”という。）の教示に従って行った。一旦、得られれば、このBacinoとGoreの両材料を、直径約1.4cmのポリエチレン・コアの上に別々に巻き、そして次に、約0.93cmの幅にカミソリ刃を用いてタテ方向にスリットを入れる。次にBacino材料を、ラップの1層から次のものまで約0.32cmのオーバーラップをもつ実質的にらせんのやり方でよく磨かれた直径2.0mmの心金上に巻いた。このGore材料を、ラップの1層から次のものまで約0.32cmのオーバーラップをもつらせんのやり方で上記Bacino材料上にラップした。

次に、この構築物を、上記BacinoとGore材料のラップされた層をそれ自体に結合させ、そしてそのBacino材料とGore材料を互いに結

合させてラミネートを形成させるために約7分間約380℃に設定したオーブン内に入れた。次に、そのラミネートを、その心金からそれを緩やかに取り外す前に、室温まで冷却に供した。このラミネートを、ねじる動きにおいてそれを緩やかにマッサージして自由にすることによりその心金から取り外した。

出入り手段を、実施例1中に記載したようにそのチューブの1端又は両端に取り付ける。

実施例4

そのチューブの管腔表面に隣接し、そしてそれと連続する延伸ポリテトラフルオロエチレン材料の多孔構造内に含浸された熱可塑性ヒドロゲル材料を用いて形成された本質的に融合した(confluent)細胞排除ゾーンをもつ本発明のチューブ状装置を、以下のように作った。細孔計測により計測されるような約5ミクロンの管腔表面における平均多孔サイズ、その材料の外部表面における約60ミクロンのフィブリル長、及び約600ミクロンの厚さをもつGore、上掲の教示に従って作られた延伸ポリテトラフルオロエチレン材料のラミネ

ートを、チューブ状態にした。ヒドロゲル材料 HYPAN® Structural Hydrogel (ジメチル・スルホキシド(DMSO)中10% HN-86)を、そのデバイスがそのチューブの管腔空間を通過して移動するときに、そのチューブの管腔表面にヒドロゲル材料を送達するスプール形状のデバイスを用いて、その延伸ポリテトラフルオロエチレン材料中に含浸させた。そのスプール形状のデバイスのフランジ部分の外径は、それと部分的シールを作るそのチューブの内径に合ったものであった。そのデバイスの中心は、中空であり、そしてそのスプール形状のデバイスのぎざぎざの(indented)側内の孔(holes)と連続していた。デリバリー・チューブは、そのデバイスの中空中心に付着されていた。上記ヒドロゲル材料で上記チューブを含浸させる前に

、そのチューブをDMSOで湿らせた。DMSOでそのチューブを湿らせた後に、そのデバイスをそのチューブの管腔内の場所に入れ、ヒドロゲル材料を、約7.5ml/時の速度で、その送達チューブ及びそのスプール形状のデバイスを通してそのチューブの管腔表面まで、ポンプ供給した。このヒドロゲル材料を、圧力下に置き、そしてそのチューブ壁の全厚の約10%~20%の間であると推定される深さまでそのチューブの管腔表面に隣接する延伸ポリテトラフルオロエチレン材料の多孔に侵入させた。このスプール形状のデバイスを、そのチューブの管腔表面上に、そして延伸ポリテトラフルオロエチレン材料の多孔内にヒドロゲルを小分けしながら、約26cm/分の速度でそのチューブの長さに沿って動かした。この含浸されたヒドロゲル材料を、シリンジを用いてそのチューブの管腔空間を通じて脱イオン水を注射することにより凝固させた。

実施例 5

先に実施例 1 中に記載したタイプの 8 つの閉じ込め装置を、その装置に対する宿主応答、新血管形成及び組織のつなぎ止めについてインビボにおいてテストした。テスト装置は、直径約 2 mm、そして長さ約 2.5 cm のチューブの形態であった。各装置は、単一の出入り手段をもち、そして一旦移植されたチューブがつぶれないようにし、そしてその装置内に閉じ込められた治療用デバイスを真似るために HYPAN® Structural Hydrogel HN-80 (Hymedix International,

Inc., Dayton, NJ)から作られた概して筒状の形状のレジリエントなコアを含んでいた。各 HYPAN® Structural Hydrogelコアの外部表面は、そのコアの実質的に全長に沿って各装置の内部又は管腔表面と直接に接していた。移植に先立って、これらの装置を、20分間120℃において蒸気滅菌した。

この HYPAN® Structural Hydrogelコアを、ハチミツのコンシステンシーをもつポリマー溶液を作り出すために55%チオシアン酸ナトリウム(NaSCN)の水溶液中で約20%の濃度において、HN-80と称するヒドロゲル材料のペレットを混合することにより作った。このポリマー溶液を、丸い型を通して水浴中の水の下に押し出し、そして同様に水の下に設置した車池(capstans)により引き上げた。この型の直径は、約1.4mmであった。一旦、押し出されると、このヒドロゲル・コアを、蒸留水中で約24時間濯いだ。

移植したその日に、各装置を、約2秒間100%エタノール中に沈め、その後、そのエタノールを除去するために約10秒間リン酸塩緩衝液化生理食塩水PH7.2(Gibco BRL)中に浸漬した。この延伸ポリテトラフルオロエチレンの疎水性の性質のために、この“水和(wetting)”手順は、移植に先立っての液によりその膜の隙間を満たすことを保証することが必要である。そのコアがそのチューブの開口端を通して本装置の管腔内に挿入されるまで、新鮮リン酸塩緩衝液化生理食塩水中にその装置を沈めたままにした。その端を、シリコーン・ゴム・チューブ材料の小さなバンドを用いてシールした。

本装置を、4匹のFischerラット(Simonson Labs.)に皮下移植した。各動物は、その体の背側中心線の対向側上に位置した2つの皮下インプラントを受容した。各装置を移植するために、そのラットの皮膚に切開を行い、そしてその皮下組織を、その背側中心線の約4cmのわずかに外側にブラント切開(blunt dissected)した。イ

ンプラントを、皮下ポケット内に挿入し、そしてGORE-TEX® CV-5 S

uture(W.L.Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ)を使用して皮下組織に対する各端において縫合した。この皮膚切開を、簡単な間抜き(interrupted)縫合

を用いて閉じた。これらインプラントに対するインビボ応答を、移植後2週間目と6週間目において調べた。

その場における上記閉じ込め装置の総合的検査は、全装置が、2週目と6週目の両方において周囲の宿主組織につなぎ止められていたことを示した。これらの装置のいずれも、その周囲の宿主組織の切開によらず取り出されることができなかった。これは、各装置が、その後の組織学により証明されるようにそれらの周囲組織に十分につなぎ止められていたことを示している。

各装置の組織学的検査は、上記インプラントが最も一般的には、各ラットの背中の皮膚幹と表在骨格筋の間のゆるやかな結合組織中の、皮下空間中に設置された。2週間目に、トリクローム染色は、宿主の結合組織が、本装置の細胞排除ゾーンに隣接するがその中ではない位置まで、各装置の細胞透過性ゾーンに侵入していたことを示した。2週間後の細胞透過性ゾーン中の多くの細胞は、その白血球系統を在していた。宿主の脈管構造、主に毛細血管も、その細胞排除ゾーンまで本装置の細胞透過性ゾーンに侵入しついた。本装置のそれぞれにおいて、毛細血管は、本装置の管腔から約25ミクロン以内にあった。

移植後6週間にわたる、各体外移植された装置の組織学的検査は、その装置の細胞透過性ゾーン内に、又はその装置の直近周囲にある組織中により少い白血球を示した。これは、慢性炎症応答が、その移植された装置により引き起こされなかったことを示している。宿主の結合組織及び毛細血管は、本装置の細胞透過性ゾーン内に未だ存在しており、そして本装置の細胞排除ゾーンに隣接して位置することを見ることはできなかった。6週間後に存在する宿主細胞のほとんどは、その繊維芽細胞表現型を有し、そして本装置の細胞透過性ゾーン内に存在する結合組織繊維の間に散在していた。細胞又は結合組織は、本装置の細胞排除ゾーン内、又は本装置の管腔空間内に全く存在しなかった。本発明の細胞透過性ゾーンの薄く、開口

した微細構造は、本装置の細胞排除ゾーンの近くに、そして本装置の管腔から約25ミクロン以内に血管叢を作り出すことを許容する。

実施例 6

そのチューブの両端に出入り手段をもつ数センチメートルよりも長い本発明のチューブ状装置内に治療用デバイスを入れ、回収し、そして交換する好ましい方法は、液流を用いてその装置内に、そして外にその治療用デバイスを洗い流すことによるものである。この方法は、そのチューブの両端に出入り手段をもつ実施例 1 のチューブ状装置を使用して、説明される。この装置は、図14と15C中にも図示される。実施例 1 中に説明し又は図14と15C中に示さないけれども、本実施例の装置は、そのチューブの全長内に配置されたHYP

AN® Structural Hydrogelステントをもつ。

本実験の準備において、本装置を、グレーハウンド犬内に皮下移植し、そして2週間治療に供した。概して筒状の形状をもつHYPAN

® Structural Hydrogelのレジリエントなコアを、本方法において治療用デバイスを真似るために使用した。このコアの構築は、先の実施例5の中で説明されている。

2週間の治療期間の後、その出入り手段を露出させるためにそのアクセス手段の位置の上のその実験動物の皮膚内で、切開を行った。一旦、出入り手段が露出されれば、そのシーリング手段、キャッ

プを、その出入り手段から取り外した。HYPAN® Structural Hydrogelステントを、そのステントがそのチューブの反対端から噴出することを引き起こす20ccシリンジを用いてその装置を通して生理食塩水を押し込むことによりその装置の両端から取り出した。

図15C中に示すアセンブリーは、出入り手段(2)、保持手段(3)、及びシーリング手段(4)をもつ本発明の装置を含む。図15Cは、2つの液流手段(5と6)、並びに1の側(以下、“ピン側

”という。)上にピン(8)をもつ空隙及びピンをもたないコネクタ(7)の他の側(以下、“非ピン側”という。)上の空隙(9)をもつコネクタ(7)であって本装置内への挿入コアの設置、回収、又は交換を容易にするように本装置(1)の出入り手段(2)と対合するように改作されているものの図示をも含

む。

図15C中に図示するタイプの装置内にその挿入コアを入れるために、液流手段(5)を、本質的に等張性の生理食塩水溶液で満たす。コネクタ(7)の非ピン側(9)に接続された液流手段のシリコーン・チューブの端を、そのコネクタから脱着した。不活性ヒドロゲル・コアをそのシリコーン・チューブの開端内に入れた。このシリコーン・チューブの開端を、そのコネクタの非ピン側(9)上のコネクタ(7)に再接続した。液流手段(6)を、コネクタ(7)のピン側(8)に接続した。生理食塩水の液流を、その液流中に不活性ヒドロゲル・コアを浮遊させ、そしてそのチューブ状装置(1)の管腔空間内でそのコアを運ぶシリコーン・チューブ材料を通る液流手段(5)のシリンジ成分を用いて確立した。この不活性コアは、コネクタ(7)内にピン(8)を保持することによりその装置の反対の端を通して、そしてその外に続くことを防止される。一旦、その不活性コアが本装置内に入れられると、その液流を中断した。このコネクタ(7)を、その装置のアクセス手段(2)から取り外し、そしてシーリング手段(4)と交換した。このシールされた出入り手段を、その皮膚下にしまい込み、そしてその切開を閉じた。

移植された装置内の不活性ヒドロゲル・コアを取り出すために、シールされた出入り手段を、外科手術により露出させ、そのシーリング手段(4)を取り外し、そしてコネクタ(7)を液流手段(5と6)と共に、本装置の出入り手段(2)に接続する。液流を、

その液流中にそのコアを乗せ、そしてその装置から液流手段(5)中にそれを動かす、その不活性ヒドロゲル・コアの周囲の液流手段(6)をもつ装置(1)を通じて確立した。

移植された装置内で他の不活性ヒドロゲル・コアを交換するために、まず、液流手段(5)のシリコーン・チューブを、コネクタ(7)の非ピン側(9)から脱着し、そしてその第1の不活性ヒドロゲル・コアを、液流手段(5)から取り外した。第2の不活性コアを、液流手段(5)のシリコーン・チューブ内に入れ、そしてそのチューブの開口端を、コネクタ(7)の非ピン側(9)に接続

した。その残りの段階は、先に列記されており、そしてそれに従って繰り返される。

【図1】

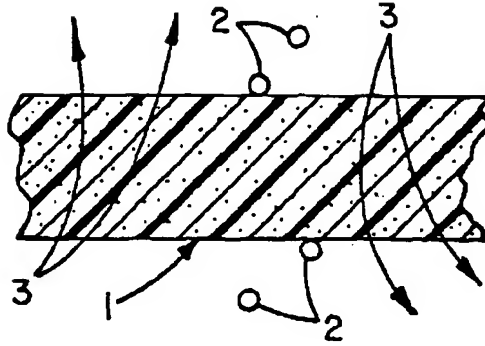


FIG. 1

【図2】

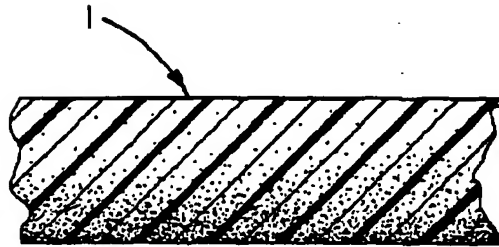


FIG. 2

【図3】

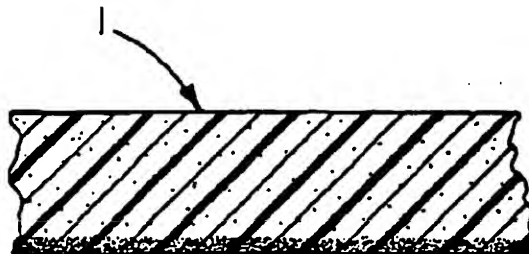


FIG. 3

【図4】

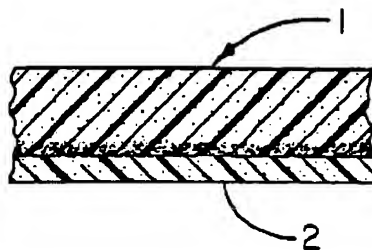


FIG. 4

【図5】

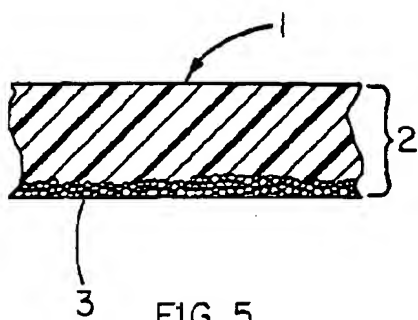


FIG. 5

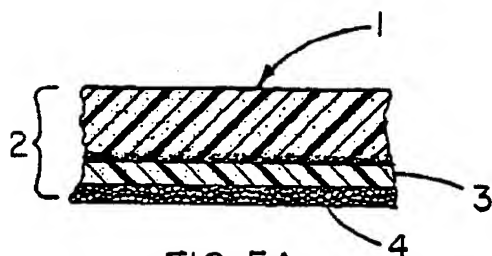


FIG. 5A

【図6】

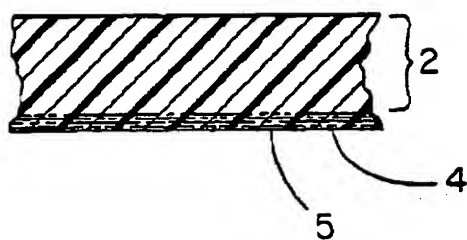


FIG. 6

【図7】

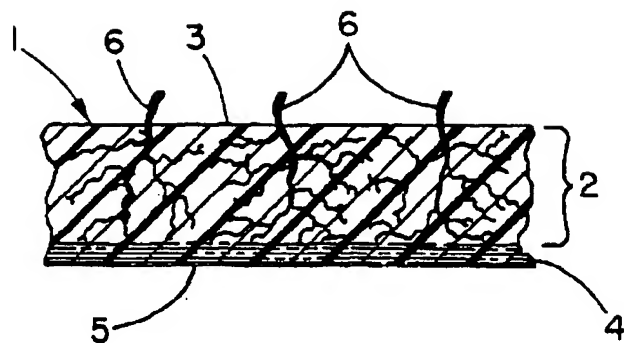


FIG. 7

【図8】

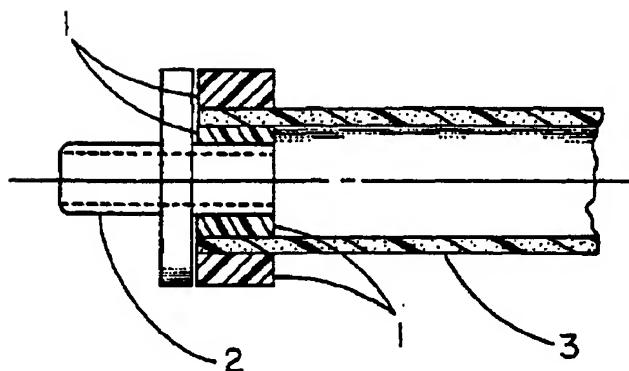


FIG. 8

【図9】

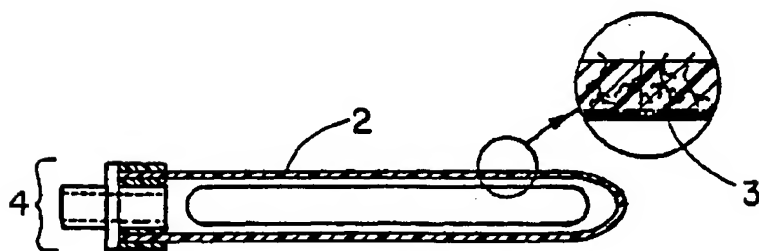


FIG. 9A

【図9】

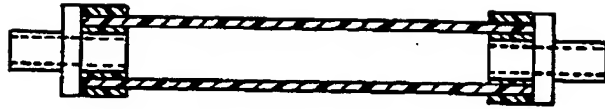


FIG. 9B

【図10】

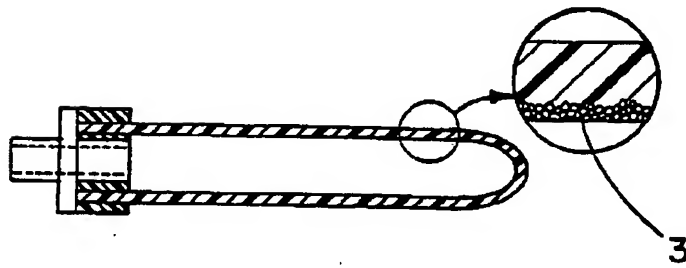


FIG. 10

【図11】

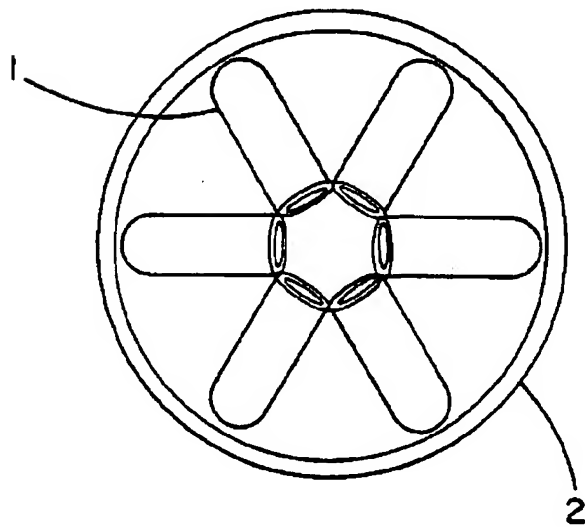


FIG. 11

【図12】

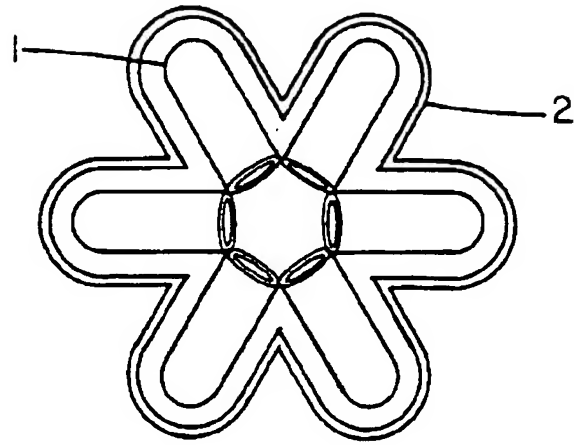


FIG. 12

【図13】

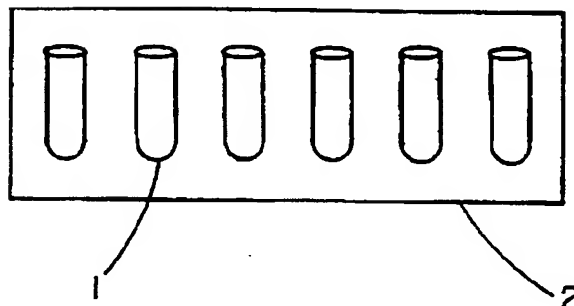


FIG. 13

【図14】

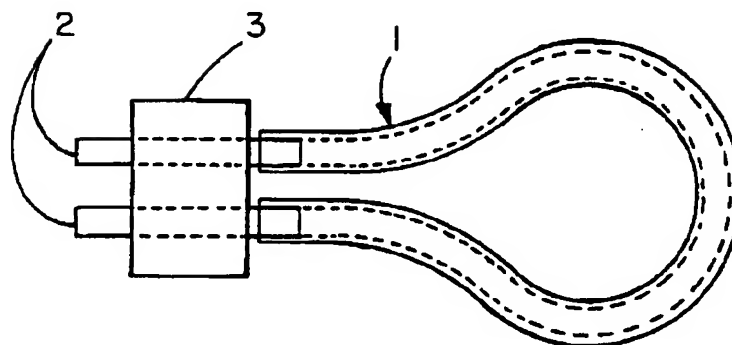


FIG. 14

【図15A】

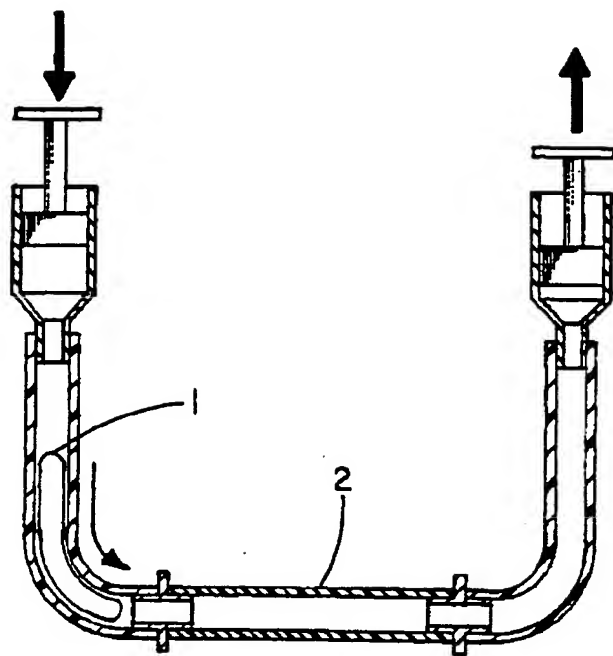


FIG. 15A

【図15】

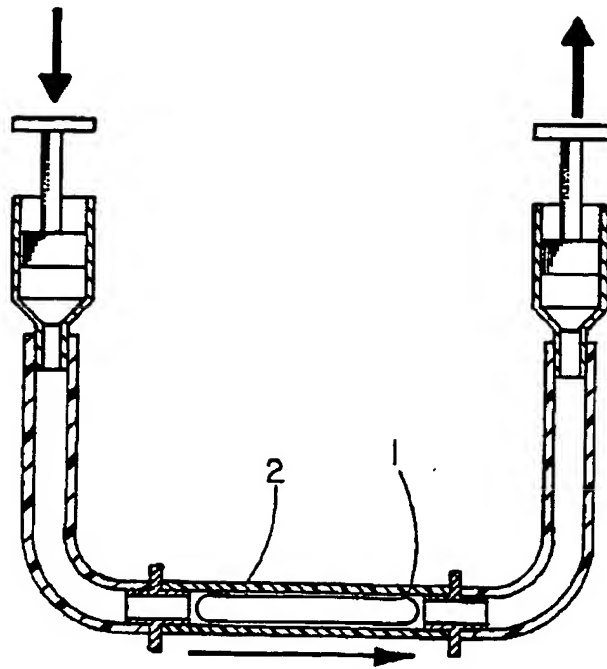
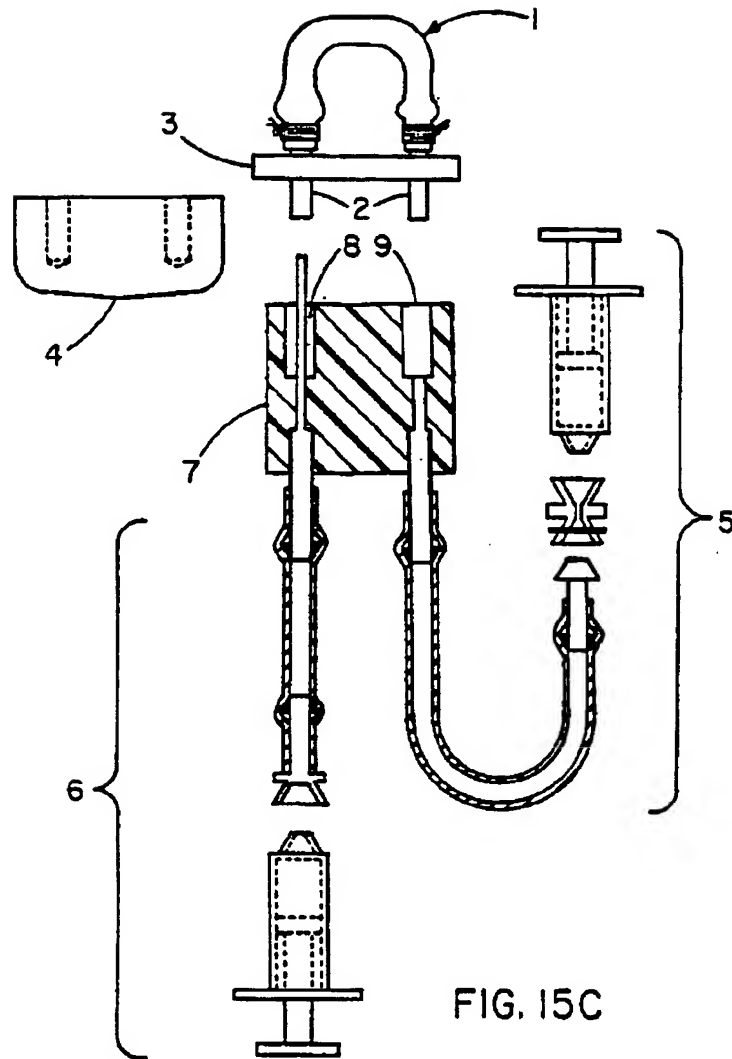
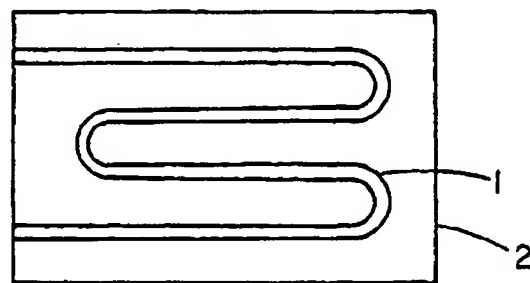


FIG. 15B

【図15】



【図16】



【図17】

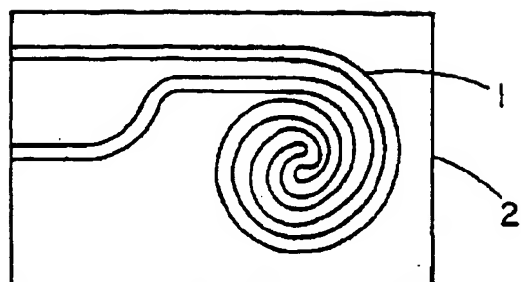


FIG. 17

【図18】

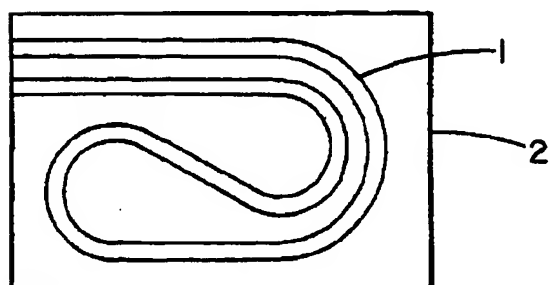


FIG. 18

【図19】

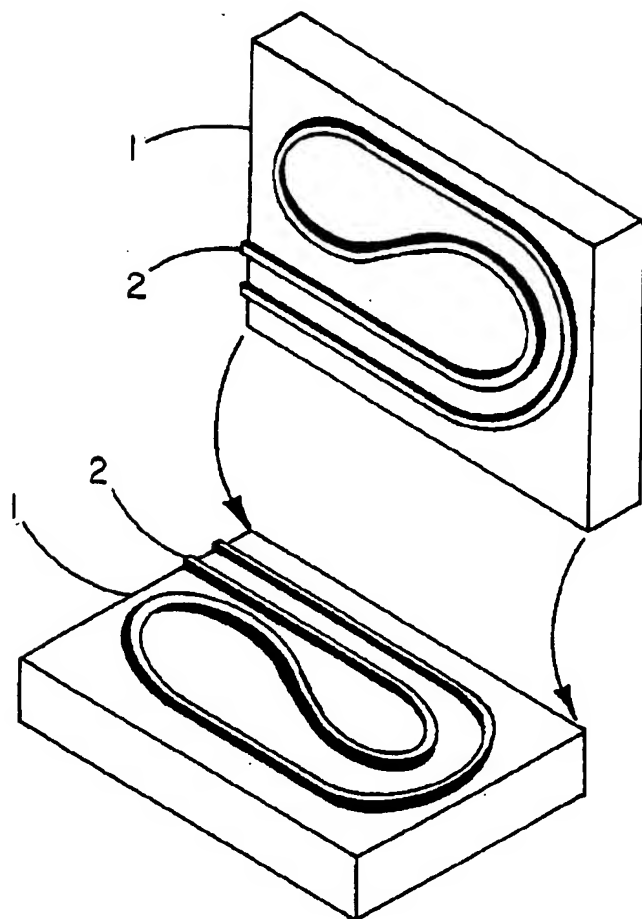


FIG. 19

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern. of Application No PCT/US 96/08380
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61F2/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61F A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,93 00128 (BROWN UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) 7 January 1993 see abstract; figures ---	1,2
A	US,A,4 479 796 (MEDTRONIC) 30 October 1984 see column 1, line 63 - column 2, line 59; figures ---	1,2,4
A	EP,A,0 107 222 (BUCHS) 2 May 1984 ---	
A	WO,A,93 00127 (BROWN UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) 7 January 1993 ---	
A	US,A,4 378 016 (LOEB) 29 March 1983 cited in the application -----	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 September 1996		Date of mailing of the international search report 14.10.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2240 HW Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 451 epo nl. Fax (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer Steenbakker, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 96/08380

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9300128	07-01-93	AU-B- 654385 AU-A- 2305492 CA-A- 2111978 JP-T- 7500250 NO-A- 934843 US-A- 5554148	03-11-94 25-01-93 07-01-93 12-01-95 25-02-94 10-09-96
US-A-4479796	30-10-84	NONE	
EP-A-107222	02-05-84	JP-A- 59080238	09-05-84
WO-A-9300127	07-01-93	AU-B- 663103 AU-A- 2269892 CA-A- 2090720 EP-A- 0550719 JP-T- 6502101 US-A- 5487739	28-09-95 25-01-93 29-12-92 14-07-93 10-03-94 30-01-96
US-A-4375016	29-03-83	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN

(72)発明者 デビッドソン, ダニエル エフ.

アメリカ合衆国, アリゾナ 86004, フラッグスタッフ, パラダイス ロード 3923

(72)発明者 ミシュ, スタンレー エル.

アメリカ合衆国, アリゾナ 86004, フラッグスタッフ, グランドビュー ドライブ 3729

(72)発明者 ムーア, ジェームス ダブリュ. ザ サード

アメリカ合衆国, アリゾナ 86004, フラッグスタッフ, イースト リッジ ドライブ 5804